

Rapport entre la constitution de l'acide 4-[Arsono-anilino]-1.2-naphtoquinone-8-sulfonique (2654N) et son action thérapeutique

Autor(en): **Friedheim, Ernst A.H.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences physiques et naturelles**

Band (Jahr): **20 (1938)**

PDF erstellt am: **14.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-742966>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Nous avons essayé de soumettre le problème au calcul. Les observateurs se sont concertés avec P. Rossier pour déterminer aussi bien que possible l'angle anti-soleil-iris. Pour cela nous nous sommes rendus le 19 mars aux divers lieux d'observation munis d'un théodolite et avons déterminé l'azimut de la région observée de l'iris. L'heure étant connue, le calcul de l'angle cherché est facile. Les incertitudes sur les azimuts atteignent quelques degrés. Celle de l'heure atteint plusieurs minutes. Elle joue un rôle très faible dans l'observation de 12½ heures. Le calcul nous a donné les résultats suivants:

Heure	Observateur	Angle anti-soleil-iris	
8½	Buffle	40°,5	Extrémité gauche
		45°,7	» droite
12½	Beck	43°,2	
15½	Jung	30°,3	Station 1
		34°,8	» 2

Les observations les plus précises donnent un angle anti-soleil-iris (42°), très voisin de la demi ouverture d'un arc en ciel. La contradiction apportée par les observations Jung n'est pas pertinente, vu les circonstances où elles ont été faites.

Ces observations nous conduisent à admettre que l'iris observé le 8 mars 1938 était un arc en ciel inférieur.

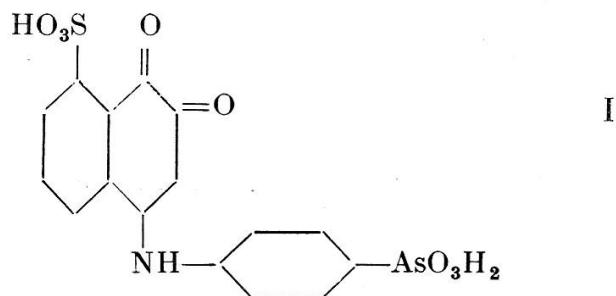
Il ne nous semble pas plus difficile de supposer l'existence de gouttelettes dans la couche inférieure de l'atmosphère à la surface du lac que celle admise par Forel. Notre hypothèse semble confirmée par les observations météorologiques: la nuit du 7 au 8, il est apparu de la gelée blanche. Le refroidissement qui l'a produite peut fort bien avoir favorisé la formation de la brume locale observée de 7½ à 18½ heures.

Séance du 7 juillet 1938.

Ernst A. H. Friedheim. — *Rapport entre la constitution de l'acide 4-[Arsono-anilino]-1.2-naphtoquinone-8-sulfonique (2654N) et son action thérapeutique.*

Dans une communication antérieure, nous avons montré que

l'acide 4-[4.Arsono-anilino]-1.2-naphtoquinone-8-sulfonique (I) a

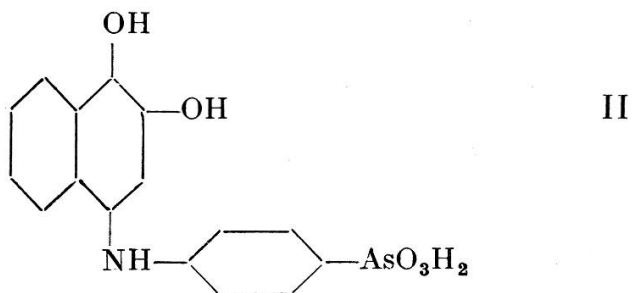


un effet trypanocide marqué, aussi bien dans la trypanosomiase expérimentale de la souris et du lapin que dans la maladie du sommeil africaine.

Nous avons essayé de nous rendre compte de l'importance qu'ont les différentes particularités de la structure de la molécule pour l'effet thérapeutique en préparant et en examinant une série de dérivés. Le rôle du groupe sulfo a été discuté dans une communication antérieure.¹

Il fut observé que l'urine des animaux et des hommes traités, colorée en rouge clair par le 2654N, prenait, en contact avec l'air, une couleur plus foncée, le produit éliminé étant partiellement réduit en son leucodérivé.

Le leucodérivé (II) fut préparé en réduisant le 2654N au moyen de l'hydrosulfite de soude. Il présentait une toxicité légèrement

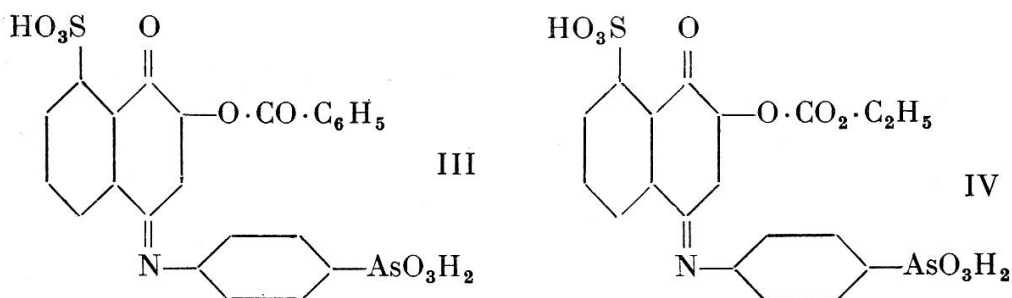


plus forte que la quinone et une action thérapeutique à peu près identique. Chose remarquable: le leucodérivé est éliminé sous une forme partiellement oxydée.

La signification de la structure quinonique fut étudiée en outre par une estérification partielle ou complète. Un blocage

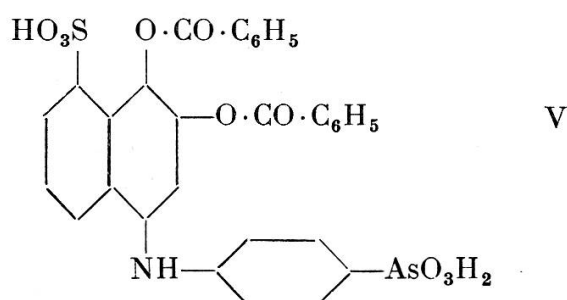
E. A. H. FRIEDHEIM. — *Contribution à la chimiothérapie des trypanosomiases, etc.* C. R. soc. phys. hist. nat. Genève 55, 65, 1938.

du groupe hydroxyle, qui se fait facilement d'après la méthode de Schotten-Baumann par estérification avec du chlorure de benzoyle (III) ou avec l'éther éthyl-chlorocarbonique (IV),



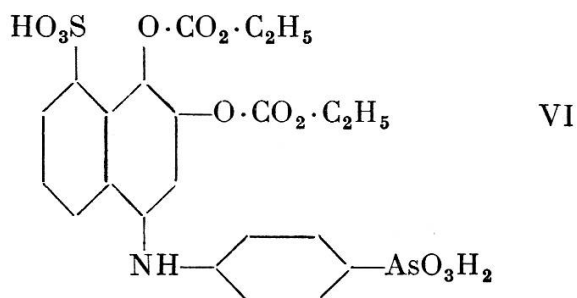
augmente légèrement la toxicité et diminue mais sans l'effacer, le pouvoir trypanocide. Notons que, dans ces conditions, la structure quinoïde est conservée.

Par contre, une estérification complète du 2654N réduit, ayant comme conséquence la suppression de la structure quinoïde,



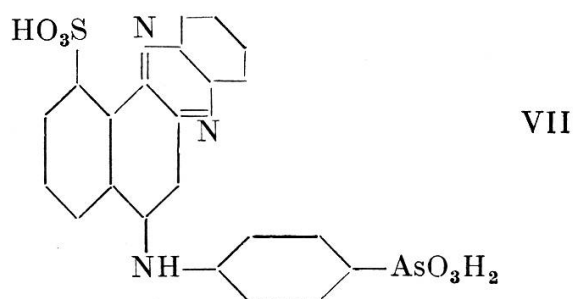
va de pair avec un affaiblissement considérable du pouvoir trypanocide. L'ester dibenzoïque (V) est complètement inactif.

L'ester di-carboéthylique, par contre (VI), garde une légère action trypanocide, prolongeant la survie des animaux traités de quatre à dix jours.



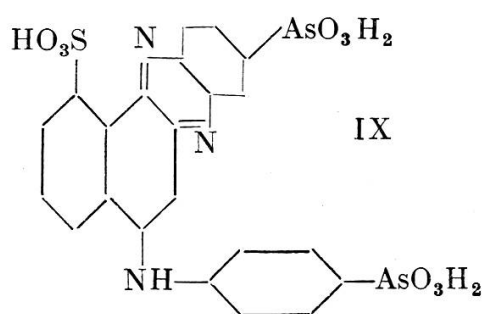
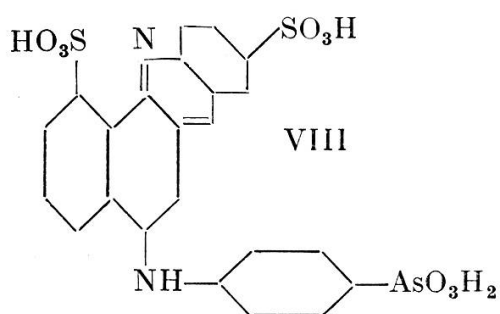
Cette différence s'explique par l'observation suivante: l'ester di-benzoïque est éliminé non altéré, incolore. En revanche, l'urine des animaux traités avec l'ester di-carboéthylique est plus ou moins colorée en rouge — preuve qu'une saponification partielle a eu lieu dans l'organisme.

L'importance essentielle de la fonction naphtoquinone ressort aussi dans les cas où elle était supprimée par la formation d'azine, au moyen de la condensation de l'o-quinone 2654N avec l'o-phénylènediamine.



Ce dérivé (VII) est très toxique (Dose max. tol. : 0,1 gr/kg.) et dépourvu de toute action trypanocide.

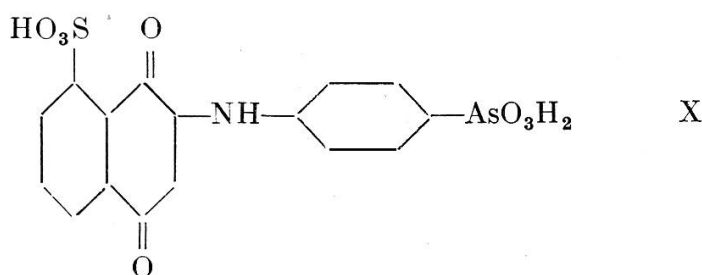
La toxicité diminue légèrement en introduisant dans l'azine un deuxième groupe sulfo (VIII) ou un deuxième reste arsi-



nique (IX), probablement en fonction de l'élimination rénale plus rapide, mais sans que l'action trypanocide soit rétablie.

Il est remarquable que la substance IX, obtenue par condensation avec l'acide diaminophénylarsinique, soit également dépourvue de toute action thérapeutique, bien que sa teneur en arsenic soit double.

En condensant l'acide 1.2-Naphtoquinone-4.8-disulfonique avec l'acide arsanilique, non pas en milieu bicarbonaté, mais en milieu chlorhydrique, il se forme un corps rouge cristallin, se dissolvant dans l'acide sulfurique concentré avec une couleur violette. Il est identique à celui qu'on obtient en condensant l'acide 1.4-Naphtoquinone-8-sulfonique avec l'acide arsanilique. En outre, on obtient le même produit (X) en traitant le 2654 N avec l'acide chlorhydrique dilué.

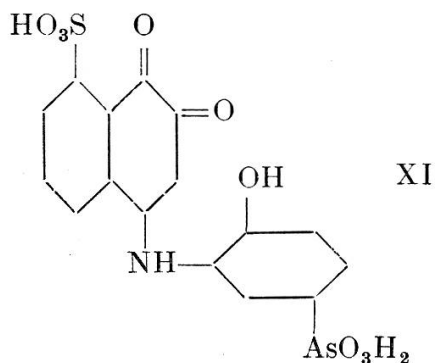


Il s'agit donc d'un isomère du 2654 N. Cette substance est très toxique (dose max. tol. 0,05 gr/kg) et dépourvue de toute action trypanocide.

Il résulte de cette observation qu'il est essentiel, pour la fonction trypanocide, que la substitution de l'acide 1.2-Naphtoquinone-8-sulfonique par le reste de l'acide arsanilique se fasse en position 4.

Finalement, nous avons étudié l'influence d'une substitution dans le noyau benzénique porteur de l'acide arsinique:

Le produit (XI) obtenu par condensation de l'acide 1.2-Naphtoquinone-4.8-disulfonique avec l'acide 4-Oxy-3-amido-



phénylarsinique-1 présente une forte diminution de la toxicité, allant de pair avec une forte diminution de l'action trypanocide. (Dose max. tol. : 3,0 gr/kg; dose min. cur. : 0,7gr/kg.)

Chose intéressante: le produit 2654 est éliminé essentiellement par le rein. L'introduction d'un hydroxyle en para par rapport au reste arsinique dévie l'élimination sur le foie, et le produit phénolique, excrété avec la bile, quitte l'organisme par la voie intestinale.

Il résulte de ces expériences et de la communication antérieure:

1° La fonction naphthoquinone est essentielle pour l'action thérapeutique de l'acide 4-[4-Arsono-anilino]-1.2-naphthoquinone-8-sulfonique;

2° La présence d'un groupe hydroxyle libre en position « 2 » est importante, mais pas essentielle;

3° Quant au groupe sulfo, sa présence en position « 8 » donne un produit plus actif que les isomères sulfonés en « 7 » ou en « 6 », le produit non sulfoné étant très toxique et exempt de toute action thérapeutique;

4° L'introduction du reste anilino-arsinique en position « 4 » de l'acide naphthoquinone-sulfonique est essentielle pour l'activité thérapeutique;

5° L'introduction d'un hydroxyle en position para par rapport au groupe arsinique diminue la toxicité et l'efficacité, et change les voies de l'élimination du produit par l'organisme.

*Institut pathologique de l'Université,
Genève*

Léon-W. Collet. — *Découverte d'un lambeau de la nappe du San Colombano sous le Miocène de Saint-Florent (Corse) et conséquences.*

La nappe du San Colombano (Corse) dont il est question ici est la nappe IV de Termier et Maury, caractérisée par un complexe non métamorphisé de radiolarites, de calcaires à grain fin et d'ophiolites.