

FORTSCHRITTE DER ARZNEIMITTELFORSCHUNG
PROGRESS IN DRUG RESEARCH
PROGRÈS DES RECHERCHES PHARMACEUTIQUES
VOL. 3

.

1. 1. 1

Fortschritte der Arzneimittelforschung
Progress in Drug Research
Progrès des recherches pharmaceutiques

Herausgegeben von / Edited by / Rédigé par
ERNST JUCKER, Basel

Vol. 3

Autoren / Authors / Auteurs
N. P. BUU-HOÏ, J. C. CRAIG and M. R. TATE, V. ERSPAMER, W. KUNZ,
G. B. WEST, KH. ZEPF und CHRISTA ZEPF



1961

BIRKHÄUSER VERLAG BASEL
UND STUTTGART

© Birkhäuser Verlag Basel 1961
Druck von Birkhäuser A.G., Basel
Printed in Switzerland

VORWORT

Mit dem vorliegenden dritten Band findet die vor zwei Jahren gegründete Reihe «Fortschritte der Arzneimittelforschung» ihre planmässige Fortsetzung. Wiederum ist versucht worden, zusammenfassend über einige Gebiete der Arzneimittelforschung zu berichten, wobei diesmal organische Fluorverbindungen als Medikamente, Struktur und Wirkung bei verschiedenen Anthelmintica, 5-Hydroxy-tryptamin und verwandte Indolalkylamine, die pharmakologischen Aspekte der Allergie, krebswirksame Antibiotica aus Actinomyceten und neueste Arzneimittel behandelt werden.

Der dritte Band hat an Umfang gegenüber den beiden vorhergehenden etwas abgenommen; dies geschah einerseits aus dem Wunsche ~~Heraus~~, sein Erscheinen zu beschleunigen und dem Leser die Referate so früh wie möglich nach deren Niederschrift zugänglich zu machen, andererseits aus dem Bestreben, die einzelnen Bände nicht über Gebühr anschwellen zu lassen. Als Neuerung enthält der vorliegende Band erstmals ein Sachverzeichnis. Der Herausgeber hofft, damit dem zum Teil ausgesprochenen Wunsche zahlreicher Fachkollegen nachzukommen und die Brauchbarkeit der Reihe auch als Nachschlagwerk steigern zu können. Das Sachverzeichnis führt deutsche, französische und englische Stichwörter gemeinsam auf; sein jetziger Aufbau soll als ein Versuch betrachtet werden, und der Herausgeber hofft auf Anregungen, Vorschläge und Kritik aus dem Leserkreise.

Der Wert dieser Reihe und ihr Beitrag an die Arzneimittelforschung ist in erster Linie durch die Qualität der darin enthaltenen einzelnen Artikel bedingt; den Autoren, die sich seit Beginn des Werkes bereitwilligst für die Mitarbeit zur Verfügung gestellt haben, sei auch an dieser Stelle bestens gedankt. Dem Birkhäuser Verlag, insbesondere Herrn Dr. h. c. A. BIRKHÄUSER und Herrn C. EINSELE, sei wieder der Dank für die ansprechende und gediegene Aufmachung des Werkes, ganz besonders aber für ihr bereitwilliges Eingehen auf die zahlreichen Wünsche der Autoren und des Herausgebers, vor allem hinsichtlich der Nachträge, ausgesprochen.

PREFACE

This volume is the third of the series «Progress in Drug Research», the volume of which appeared two years ago, and contains articles on the latest advances in fundamental current research work, the organic fluoro compounds as pharmaceuticals, structure and activity of various anthelmintics, 5-hydroxytryptamine and related indole alkylamines, a pharmacological approach to allergy, cancer effective antibiotics from actinomycetes and a survey of the latest drugs.

The third volume is somewhat smaller in size than the first two, which fact has accelerated the speed of publication so that the reviews are available to the reader as soon as possible after their completion. Furthermore, the editor felt that the individual volumes should not become excessively large. This vo-

lume contains a subject matter index, and it is hoped that this innovation, which was suggested to the editor by numerous colleagues, will make the series even more useful as a reference work. In this index, German, French and English references are listed together; the present form is, however, experimental and the editor would be glad to have any suggestion, proposal or criticism to enable improvements to be effected.

The main value of this series and its contribution to drug research is due to the quality of the individual articles contained therein and the authors, who have given such excellent assistance since the start of the project, are thanked for their collaboration. Furthermore, our thanks go to Messrs Birkhäuser, the publishers, especially Dr. h. c. A. BIRKHÄUSER and Mr. C. EINSELE, for their readiness in meeting the numerous requests of the authors and the editor, especially as regards supplements.

PRÉFACE

L'œuvre entreprise voici deux ans se poursuit par ce troisième volume de « Progrès des recherches pharmaceutiques ». On a tenté à nouveau de faire le point de quelques domaines particuliers de recherche; sont traités, cette fois, les médicaments à base de composés organiques fluorés, les rapports entre la structure chimique et l'action anthelmintique de divers groupes de substances, l'hydroxy-5 tryptamine et autres indole-alcoylamines, les antibiotiques à effet antimitotique tirés des Actinomycètes, les aspects pharmacologiques de l'allergie, et les médicaments nouveaux récemment introduits.

La dimension du volume III a été légèrement réduite par rapport aux précédents: ceci, d'une part, pour accélérer la parution et rendre les exposés accessibles au lecteur le plus tôt possible et, d'autre part, pour éviter que les volumes ne prennent des dimensions excessives. Ce troisième volume contient une innovation: une table alphabétique des matières. L'éditeur espère remplir ainsi le vœu exprimé par de nombreux lecteurs et accroître la valeur de la série en tant qu'ouvrage de référence. Cette table comprend à la fois des termes allemands, anglais et français. Aussi, sa présentation actuelle doit-elle être considérée comme un essai et l'éditeur espère recevoir suggestions et critiques des milieux intéressés.

Ce qui fait la valeur de la série en cours et son apport à la recherche pharmaceutique, c'est, en premier lieu, la qualité de chacun des exposés; nos remerciements vont donc tout d'abord aux auteurs qui ont bien voulu, dès le début, offrir leur collaboration. Que les Editions Birkhäuser et, tout particulièrement, Monsieur A. BIRKHÄUSER et Monsieur C. EINSELE, trouvent ici l'expression de ma reconnaissance pour la présentation attrayante et soignée de ce volume, et plus encore pour leur obligeance à répondre aux vœux nombreux des auteurs et de l'éditeur.

Dr. E. JUCKER

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
SANDOZ AG., Basel

INHALT / CONTENTS / SOMMAIRE

Les dérivés organiques du fluor d'intérêt pharmacologique	9
par N. P. BUU-HOI	
Structure-Activity Relationships in Certain Anthelmintics	75
by J. C. CRAIG and M. R. TATE	
Recent Research in the Field of 5-Hydroxytryptamine and Related Indolealkylamines	151
by V. ERSPAMER	
Über neue Arzneimittel	369
von W. KUNZ	
A Pharmacological Approach to Allergy	409
by G. B. WEST	
Krebswirksame Antibiotika aus Actinomyceten	451
von KH. und CHRISTA ZEPF	
Sachverzeichnis	547



Les dérivés organiques du fluor d'intérêt pharmacologique

Par N. P. BUU-HOI, Institut du Radium de l'Université de Paris, France

1. <i>Introduction</i>	10
1.1 Historique	10
1.2 Caractères de l'atome de fluor	11
1.3 Caractères de la liaison chimique carbone-fluor	13
1.4 Caractères biochimiques de la liaison C-F	13
1.5 But et limitations de cette monographie	14
2. <i>Antimétabolites fluorés</i>	15
2.1 Antimétabolites appartenant à la série aliphatique	15
2.2 Antimétabolites de la série aromatique	25
2.3 Antimétabolites de la série hétérocyclique	31
3. <i>Diurétiques et salurétiques fluorés</i>	40
4. <i>Anesthésiques fluorés</i>	45
4.1 Hydrocarbures halogénés	46
4.2 Ethers-oxydes fluorés	49
5. <i>Convulsivants, anticonvulsivants et relaxants musculaires fluorés</i>	50
6. <i>Stéroïdes fluorés</i>	51
6.1 Méthodes de synthèse des stéroïdes fluorés	52
6.2 Stéroïdes fluorés à activité cortico-surrénalienne	55
6.3 Stéroïdes fluorés progestagènes	59
6.4 Stéroïdes fluorés androgènes	60
6.5 Stéroïdes fluorés plus spécifiquement antitumoraux	61
6.6 Théories sur l'origine des effets potentialisateurs du fluor	62
7. <i>Neuroleptiques, antihistaminiques, et analgésiques fluorés</i>	62
7.1 Neuroleptiques et antihistaminiques	62
7.2 Analgésiques	64
8. <i>Vermifuges, antibactériens, antiviraux et antifongiques fluorés</i>	65
9. <i>Miscellanea</i>	67
10. <i>Addenda</i>	68
<i>Bibliographie</i>	69

1. Introduction

1.1. Historique

Les composés organiques du fluor ont fait leur apparition en chimie il y a exactement 125 ans, avec la description faite par les chimistes français DUMAS et PELIGOT, en 1835, d'une méthode de préparation du fluorure de méthyle par réaction du sulfate de méthyle sur le fluorure de potassium. La chimie organique du fluor a devancé ainsi d'environ un demi-siècle la découverte de l'élément fluor lui-même (MOISSAN, 1886), et n'a jamais cessé d'être assidûment étudiée, autant sur le plan théorique que sur celui des applications pratiques possibles. Mais en ce qui concerne les dérivés organiques fluorés d'intérêt pharmacologique, leur importance ne s'est dégagée que très lentement, et depuis seulement ces vingt dernières années. Les étapes essentielles de ce développement nous semble être, successivement :

- 1) la découverte de l'activité antagoniste de certains dérivés organiques fluorés vis-à-vis de la fonction thyroïdienne,
- 2) la découverte de la toxicité remarquablement élevée des esters de l'acide fluorophosphonique d'une part, et de l'acide fluoroacétique et de ses dérivés d'autre part, et, enfin, beaucoup plus récemment,
- 3) la découverte de la potentialisation des propriétés biologiques des hormones stéroïdes par l'introduction du fluor dans leurs molécules.

Le fait ainsi progressivement établi, que la présence d'atomes de fluor dans des molécules organiques par ailleurs souvent très simples (cas de l'acide fluoroacétique, ou du β -fluoroéthanol) confère à ces molécules des activités biologiques aussi intenses que caractérisées, donne de nos jours une impulsion considérable à la recherche de composés fluorés utilisables en pharmacologie; on peut mesurer cet intérêt au nombre élevé des publications concernant ce sujet, et, à l'heure actuelle, il est rare de trouver des numéros de revues importantes de chimie organique dans lesquels ne se trouve pas traitée quelque question intéressante ce domaine. Parallèlement à la synthèse et à l'étude biologique de ces molécules fluorées, des études ont été faites dans le sens de la recherche des raisons profondes pour lesquelles le fluor est susceptible de produire de telles modifications dans les propriétés des molécules sur lesquelles il se trouve greffé, alors que les autres halogènes se comportent de façon souvent totalement différente; ces raisons ne peuvent évidemment être que de nature physico-chimique, c'est-à-dire qu'en fin de compte, elles doivent trouver leur source dans la configuration électronique de l'atome de fluor, et dans les propriétés de la liaison carbone-fluor. La compréhension des propriétés pharmacodynamiques des molécules organiques fluorées nécessite par conséquent un examen sommaire préalable de quelques points de la physico-chimie des halogènes; ceci fait, nous nous rendrons mieux compte de l'originalité du comportement du fluor organique comparé à celui des autres halogènes, et nous pourrons également prévoir dans une certaine mesure les propriétés pharmacodynamiques des molécules organiques fluorées nouvelles.

1.2. Caractères de l'atome de fluor

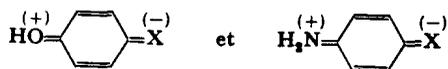
La place que le fluor occupe dans la classification périodique de Mendeleïev (nombre atomique = 9) en fait le premier représentant du groupe des halogènes; de ce point de vue, le fluor partage avec le chlore, le brome, et l'iode, la propriété d'être *fortement électronégatif*; et, conformément à la théorie électronique, le degré de cette électronégativité varie dans le sens: $F > Cl > Br > I$. Cette propriété se reflète notamment dans l'augmentation considérable de l'acidité lorsque l'on passe de l'acide acétique (constante de dissociation $K_a = 1,8 \times 10^{-5}$) à l'acide fluoroacétique (constante de dissociation $K_a = 2,17 \times 10^{-3}$); naturellement, les propriétés acides décroissent lorsqu'on passe de l'acide fluoroacétique aux acides chloroacétique, bromoacétique, et iodoacétique. Quant à l'acide trifluoroacétique, sa force est telle qu'elle rappelle celle des acides minéraux les plus dissociés.

Par contre, en ce qui concerne les rayons atomiques de covalence, c'est le fluor qui occupe la dernière place parmi les halogènes; en effet, en étudiant par des méthodes cristallographiques les volumes comparés des divers halogènes liés par des valences simples, PAULING et HUGGINS [1] ont obtenu les valeurs progressives suivantes:

hydrogène	0,29 (en Angströms)
fluor	0,64
chlore	0,99
brome	1,14
iode	1,33

Ainsi, du point de vue du volume de covalence, le fluor se différencie beaucoup moins de l'hydrogène que les autres halogènes, et ce fait nous permettra d'expliquer la facilité particulière avec laquelle les molécules d'antimétabolites fluorés peuvent occuper la place des métabolites normaux de l'organisme au niveau des récepteurs cellulaires, alors que les composés chlorés, bromés et iodés correspondants ne peuvent pas jouer ou ne peuvent jouer que beaucoup plus difficilement ce rôle d'antimétabolites compétitifs.

Une autre différence importante entre le fluor et les autres halogènes réside dans le fait que le chlore, le brome et l'iode, en tant qu'éléments placés en dessous de la première ligne de classification périodique, ont la possibilité d'étendre leurs couches de valence par l'intermédiaire de leurs orbitales *d* vacantes [2], ce qui permet à ces halogènes, lorsqu'il s'agit par exemple de molécules aromatiques, d'entrer en résonance avec des fonctions chimiques « donneuses » d'électrons et placées en position *ortho* ou *para*; par exemple dans le cas des phénols et des anilines *para*-halogénés, les formes de résonance suivantes participent pour une part importante à la structure de ces corps:



Le fluor, au contraire, étant placé sur la première ligne de la classification périodique, ne partage pas avec les autres halogènes cette possibilité de faire inter-

venir des orbitales d dans des phénomènes de conjugaison. Chimiquement, cette différence se traduit par exemple par le fait que si le p -fluorophénol est plutôt un peu moins acide que le phénol lui-même, les autres phénols p -halogénés le sont beaucoup plus, et cela dans l'ordre croissant du nombre atomique de l'halogène en cause, comme le montre le tableau suivant :

Constantes de dissociation des phénols p -halogénés [3] (dans l'éthanol à 30%)

Phénol (à 25°C)	$10^{10} K_a$
phénol	0,32
p -fluorophénol	0,26
p -chlorophénol	1,32
p -bromophénol	1,55
p -iodophénol	2,19

Pour une raison analogue, les basicités des anilines p -chlorées, p -bromées et p -iodées sont voisines des unes des autres, mais nettement différentes de celles des anilines p -fluorées, comme il ressort du tableau ci-dessous :

Basicités des anilines p -halogénées [4]

Base	pK	Base	pK
aniline	4,26	N, N-diméthylaniline	4,21
p -fluoroaniline	4,08	p -fluoro-N, N-diméthylaniline	4,01
p -chloroaniline	3,46	p -chloro-N, N-diméthylaniline	3,33
p -bromoaniline	3,34	p -bromo-N, N-diméthylaniline	2,82
p -iodoaniline	3,18	p -iodo-N, N-diméthylaniline	2,73

La possibilité de l'utilisation des orbitales d par le chlore, le brome et l'iode est encore plus nette lorsqu'il s'agit des états électroniques excités, et se manifeste dans les spectres d'absorption de certaines molécules aromatiques p -halogénées par l'apparition d'un effet bathochrome dans le cas des substituants chlore, brome et iode par rapport à celui du substituant fluor, effet qui s'accompagne également d'une différence considérable dans l'intensité de l'absorption, comme on peut le constater dans le tableau suivant :

Absorption dans l'ultra-violet de composés aromatiques p -halogénés [5]

Composé	$\lambda_{max.}$ (en $m\mu$)	$\epsilon_{max.}$	Composé	$\lambda_{max.}$ (en $m\mu$)	$\epsilon_{max.}$
aniline	234,4	8 000	anisole	219,5	7 500
p -fluoroaniline	233,4	7 000	p -fluoroanisole	217	6 800
p -chloroaniline	244,5	12 500	p -chloroanisole	228,2	11 500
p -bromoaniline	245,2	13 500	p -bromoanisole	227,4	12 000
p -iodoaniline	250,2	18 500	p -iodoanisole	233,5	16 000
			Composé	$\lambda_{max.}$ (en $m\mu$)	$\epsilon_{max.}$
			thioanisole	254	9 500
			p -fluorothioanisole	262	6 290
			p -chlorothioanisole	260	14 200
			p -bromothioanisole	262	15 500
			p -iodothioanisole	264	19 300

Cette différence électronique entre le fluor et les autres halogènes joue sans doute son rôle dans la disparité entre les effets biologiques de certaines molécules aromatiques fluorées et ceux de leurs analogues chlorés, bromés et iodés. Naturel-

lement, lorsque la fonction chimique «donneuse» d'électrons se trouve en position *mé*ta, il n'y a de conjugaison possible pour aucun des quatre halogènes, et, en conséquence, on doit s'attendre à ce que les propriétés des dérivés *mé*ta-fluorés soient, *ceteris paribus*, moins différentes de celles de leurs analogues chlorés, bromés et iodés que dans le cas de composés *ortho* et *para* correspondants.

1.3. Caractères de la liaison chimique carbone-fluor

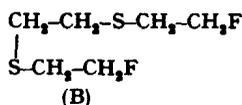
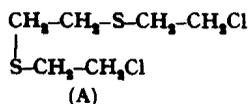
Ces caractères sont également déterminants pour la biologie des molécules organiques fluorés. Ici encore, on trouve qu'à certains égards, le fluor occupe une place «normale» parmi les halogènes, mais qu'à certains autres égards, sa place est exceptionnelle. Par exemple, au point de vue des distances internucléaires chez les liaisons C-X, il y a une progression continue lorsqu'on va de l'hydrogène (X = H) à l'iode (X = I); par contre, lorsqu'il s'agit de l'énergie de rupture des liaisons C-X, le chiffre correspondant au fluor est largement supérieur à la fois à celui pour l'hydrogène et à ceux pour les autres halogènes:

Liaison (en série aliphatique)	Distance internucléaire (en Å)	Travail de rupture (en Kcal.)
C—H	1,14	93
C—F	1,45	114
C—Cl	1,74	72
C—Br	1,90	59
C—I	2,12	45

Un groupement particulièrement intéressant est le radical trifluorométhyle $-CF_3$ qui est fortement inductif au sens de la théorie électronique, et qui se prête aussi au phénomène d'hyperconjugaison.

1.4. Caractères biochimiques de la liaison C-F

Les propriétés biochimiques de la liaison C-F découlent directement de ses propriétés électroniques et thermodynamiques: la solidité de la liaison C-F lui procure une grande stabilité vis-à-vis des réactions biochimiques de dégradation. Cette *stabilité* tantôt provoque l'apparition de propriétés biologiques intéressantes, tantôt est au contraire la raison de l'absence, chez les dérivés fluorés, de certaines caractéristiques pharmacodynamiques présentes chez les dérivés chlorés, bromés ou iodés correspondants. Comme illustration de ces deux aspects, on peut citer, d'un côté, la résistance extraordinaire que présente l'acide fluoroacétique vis-à-vis des processus habituels de métabolisation dont dispose l'organisme animal (résistance qui fait de cet acide et de ses dérivés des poisons extrêmement tenaces contre lesquels on ne connaît pas d'antidotes très efficaces). De l'autre côté, il est intéressant de mentionner l'inactivité des analogues fluorés de composés vésicants chlorés du type de l'ypérite: le composé (A) par



exemple, est un poison vésicant extrêmement violent, alors que le dérivé fluoré correspondant (B) est complètement inoffensif, sans doute en raison de l'absence de labilité des atomes de fluor [6].

Le deuxième atout du fluor en biologie est la petitesse de son volume atomique, laquelle confère aux molécules organiques fluorées les caractéristiques stériques nécessaires pour une fixation aisée sur les enzymes et autres récepteurs cellulaires. La stabilité de la liaison C-F, le faible volume de l'atome de fluor, et enfin, le caractère fortement électronégatif de celui-ci, se conjuguent donc pour faire des molécules organiques fluorées des substances à véritable vocation pharmacodynamique, dont la capacité de fixation sur les enzymes et autres récepteurs est voisine de celle des métabolites et des effecteurs chimiques habituels, mais dont l'action biochimique est totalement différente. Les médicaments fluorés peuvent ainsi jouer le rôle soit d'antimétabolites et d'anti-effecteurs (à action réversible lorsqu'il y a des possibilités de désorption, ou à action irréversible lorsque la fixation sur le récepteur est trop solide), soit de molécules dont l'effet pharmacodynamique est lié à l'effet halogène du fluor (par exemple activité antiseptique ou antifongique). On conçoit ainsi que les recherches sur les médicaments fluorés se développent activement à l'heure actuelle sur deux plans : celui de la synthèse d'antimétabolites (antagonistes de molécules non halogénées, et aussi antagonistes de molécules halogénées, au premier chef iodées), et celui de la synthèse d'agents pharmacodynamiques proprement dits.

1.5. *But et limitations de cette monographie*

Notre but est de donner ici un aperçu de l'état présent des recherches dans le domaine des dérivés organiques fluorés ayant déjà acquis droit de cité dans l'industrie pharmaceutique et de ceux qui présentent un intérêt pharmacodynamique tout en ne constituant pas encore des médicaments utilisables. Nous n'aurons pas la prétention ni la possibilité d'être complet, car il est évident que chaque chimiste organicien peut synthétiser à tout moment des centaines de composés fluorés sur le modèle de chaque molécule intéressant la pharmacodynamie, et cela en raison de la variété énorme dans les positions que peut prendre le groupement fluoré, le nombre des groupements ainsi introduits, les positions respectives qu'ils occupent (et on le voit bien dans le volume considérable des travaux actuels sur les stéroïdes fluorés). De cette variété presque sans limites de composés, la pharmacologie peut ne retenir qu'un petit nombre de ceux-ci, une fois l'épreuve des tests passée, et l'auteur est ainsi amené à se borner aux faits saillants, déjà bien établis à l'heure actuelle. Il y a aussi une limitation inévitable dans le temps, et nous arrêterons notre examen de la littérature au mois de septembre 1960, quitte à compléter par la suite la monographie présente par des mises au point ultérieures.

Plutôt que d'utiliser un plan basé sur un groupement des substances par fonctions chimiques, nous préférons adopter une classification qui repose sur les propriétés pharmacodynamiques essentielles des molécules organiques fluorées.

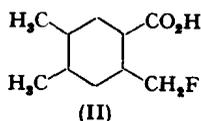
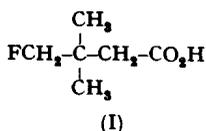
2. Antimétabolites fluorés

2.1. Antimétabolites appartenant à la série aliphatique

Dans la série aliphatique, les antimétabolites les plus intéressants sont sans doute les acides fluorés (acides gras à molécules saturées, acides gras éthyléniques, acides-alcools et acides-cétones), les sucres fluorés, et les aminoacides fluorés.

a) *Acides fluorés et leurs dérivés.* Ces substances sont particulièrement intéressantes, parce que certaines d'entre elles existent dans la nature chez le règne végétal, et d'autres peuvent être synthétisées dans certaines conditions par l'organisme animal lui-même. Le composé le plus simple de ce groupe, l'acide fluoracétique, a été synthétisé dès 1896 par le chimiste belge SWARTS [7] (les composés de ce type se préparent en général par des réactions d'échange entre les composés chlorés, bromés ou iodés correspondants et des fluorures de métaux ou de métalloïdes); mais les propriétés toxiques de cet acide et de ses dérivés (sels, esters) n'ont été reconnues que quelques années avant la seconde guerre mondiale. Les premières observations faites à ce sujet semblent avoir été dues au chimiste polonais GRYSZKIEWICZ-TROCHIMOWSKI [8] qui, en étudiant le fluoroacétate de méthyle en tant que succédané possible des autres halogénoacétates de méthyle fortement lacrymogènes, s'est aperçu rapidement des propriétés extraordinairement toxiques des esters de l'acide fluoroacétique vis-à-vis des animaux d'expérience. Des observations analogues furent faites vers la même époque par le chimiste allemand SCHRADER [9], qui montra que l'acide fluoroacétique, le β -fluoroéthanol et les esters et éthers de ce dernier (qui sont par ailleurs des insecticides puissants) étaient très toxiques vis-à-vis des animaux à sang chaud, et pouvaient en conséquence servir de poisons contre les rongeurs. Au point de vue toxicologie [10], l'empoisonnement par l'acide fluoroacétique et ses dérivés est caractérisé d'abord par un effet de latence plus ou moins longue selon l'espèce animale ou le sujet mais toujours importante, ensuite, par des convulsions violentes souvent épileptiformes, et des spasmes musculaires; la mort survient soit par arrêt respiratoire, soit par fibrillation ventriculaire ou défaillance cardiaque. Ces diverses observations, publiées après la guerre, provoquèrent de très nombreuses recherches en vue, d'une part, de trouver d'autres toxiques organiques fluorés, et d'autre part, d'éclaircir le mode d'action biochimique de telles substances [11]. Ces études conduisirent rapidement à la découverte du fait que toute molécule organique capable de donner naissance *in vivo* à de l'acide fluoroacétique est toxique au même titre que ce dernier composé. On s'explique ainsi que le β -fluoroéthanol et le β -fluoroacétaldéhyde, qui peuvent être oxydés par l'organisme animal en acide fluoroacétique, sont sensiblement aussi toxiques que l'acide fluoroacétique lui-même; de façon

analogue, la fluoroacétamide et les fluoroacétamides N-substituées sont également très toxiques, parce que l'organisme animal est capable de leur faire subir une hydrolyse, alors que le fluoroacétonitrile, qui est difficilement hydrolysable *in vivo*, est notablement moins dangereux. Des travaux particulièrement intéressants pour la connaissance du métabolisme des composés aliphatiques fluorés sont ceux de SAUNDERS [12], qui a montré que les acides gras linéaires ω -fluorés de formule générale $F-(CH_2)_n-CO_2H$ sont, soit extrêmement toxiques, soit au contraire inoffensifs, selon que le nombre n est impair ou pair; on s'explique aisément ce phénomène d'alternance si on admet que ces acides ω -fluorés sont métabolisés par l'organisme selon le schéma classique de la β -oxydation de Knoop, les acides dont le nombre total d'atomes de carbone est pair agissant comme des générateurs d'acide fluoroacétique, alors que dans le cas des acides dont le nombre total des atomes de carbone est impair, la dégradation ne peut pas aller plus loin que jusqu'à l'acide γ -fluoropropionique, lequel est beaucoup moins toxique. La théorie de Saunders est renforcée par le fait que des composés tels que l'acide 4-fluoro-3,3-diméthylbutyrique (I) ou l'acide 2-fluorométhyl-4,5-diméthylhexahydrobenzoïque (II), qui ne peuvent pas subir de β -oxydation en



acide fluoroacétique (l'un parce que ses positions β sont bloquées, l'autre parce que l'organisme ne peut sans doute l'attaquer sans aromatisation de la molécule) sont pratiquement inactifs. Une preuve plus directe de l'importance de la β -oxydation dans le métabolisme des composés aliphatiques fluorés (les hydrocarbures fluorés eux-mêmes sont capables de se dégrader selon ce schéma, comme le montre l'alternance des toxicités des ω -fluoroalkanes indiquée dans le tableau 1) réside dans le fait que les acides β -alcools et les acides β -cétoniques (sous forme de leurs esters) susceptibles de subir une oxydation biochimique en acide fluoroacétique possèdent des toxicités extrêmement élevées: c'est par exemple le cas du 4-fluoro-3-hydroxybutyrate d'éthyle $F-CH_2-CHOH-CH_2-CO_2C_2H_5$ et de l' ω -fluoroacétylacétate d'éthyle et des homologues dérivant d'acides β -cétoniques ω -fluorés à nombre de carbone pair.

Ici sont venus se greffer d'importants résultats tirés de recherches botaniques concernant la flore africaine. La présence d'acides organiques fluorés dans certains végétaux a été reconnue tout d'abord par MARAIS [13] qui démontra que l'acide fluoroacétique constitue le principe toxique d'une plante vénéneuse du Veld sud-africain, le *Dichapetalum cymosum* (Hook) (appelée «Gifblaar» par les Boers); d'autre part, une plante voisine poussant au Sierra Leone, le *Chailletia toxicaria* (Don.), appelée «Ratsbane», doit ses propriétés vénéneuses, selon PETERS [14], à la présence, parmi les constituants de ces lipides, d'un acide ω -fluoré à longue chaîne (probablement un acide oléique fluoré) dont la toxicité est fortement cumulative et reposerait évidemment sur la formation d'acide fluoroacétique par β -oxydation dans les tissus animaux.