

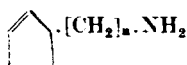
getrennt erschöpfend mit Benzol und dampft die vereinigten, gewaschenen und durch Filtrieren getrockneten Benzollösungen zur Trockne ein (Vak., 60° Badtemp.). Der in der ausreißenden Menge warmen Benzins gelöste Rückstand wird nach den Angaben von R. Kuhn und H. Brockmann⁴⁵⁾ gegen 90-proz. Methanol entmischt und das ins Methanol gegangene freie Zexanthin durch Wassereinsatz in Benzin übergeführt. Diese Benzinlösung engt man im Vak. (60° Badtemp.) ein und füllt mit Benzin auf 25 ccm im Meßkolben auf. Colorimetrie gegen Azobenzol⁴⁶⁾ als Zeaxanthin. Man zieht diese Menge von der nach 6) ermittelten Zeaxanthinmenge ab und rechnet den Rest auf Physalien⁴⁵⁾ um.

135. Ng. Ph. Buu-Hoï und Paul Cagniant: Über Aminoderivate des Chaulmoograöls.

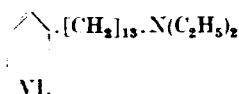
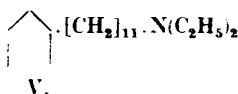
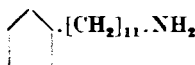
[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. École Polytechnique, Paris.]

(Eingegangen am 18. Juli 1944.)

Im Laufe ihrer Untersuchungen über die Pharmakologie einer Reihe von Abkömmlingen des Chaulmoograöls konnten R. Adams und seine Mitarbeiter¹⁾ zeigen, daß man bei dieser Körpergruppe die chemische Konstitution weitgehend verändern kann, ohne daß die durch Reagensglasversuche ermittelten „leprociden“ Eigenschaften dabei vollkommen verloren gehen. Das ist besonders der Fall beim *N,N*-Diäthyl-chaulmoogrylamin (VI), das diese Autoren durch Umsetzen von Chaulmoogrylbromid mit Diäthyl-



I: $n = 11$. II: $n = 13$.
III: $n = 12$.



amin hergestellt hatten. Das Molekulargewicht und die allgemeine Molekülstruktur scheinen also für die Entfaltung von „leprociden“ Eigenschaften wichtiger zu sein als die Natur der chemischen funktionellen Gruppen (Carboxyl- bzw. Säureestergruppe, u. a.). Auch die neueren Erkenntnisse unseres Arbeitskreises²⁾ sowie die Untersuchungen von Burschkies³⁾ über Abkömmlinge der vom Chaulmoograöl sich ableitenden Alkohole bestätigen diese Ansicht.

Trotz der günstigen Ergebnisse der Adamschen Reagensglasversuche liegen über die therapeutischen Wirkungen von Aminoderivaten des Chaulmoograöls noch keine Angaben vor. Rein präparativ-chemisch ist bisher eine kleine Anzahl von Vertretern dieser Körpergruppe in verschiedenen Abhandlungen beschrieben worden. Außer der Verbindung II bereiteten J. Sacks und R. Adams⁴⁾ das Chaulmoogrylamin mittels des Gabrielschen Phthalimidverfahrens. Später gewannen C. Naegeli und G. Stefanowitsch⁵⁾ das Homohydrocarylamin (III) durch Curtiussehen Abbau des Chaul-

¹⁾ Journ. Pharmacol. exp. Therapeut. **45**, 128 (1932).

²⁾ Siehe z. B. Naturwiss. **32** (1944), im Druck.

³⁾ B. **71**, 1855 [1938].

⁴⁾ Journ. Amer. Chem. Soc. **48**, 2395 (1926).

⁵⁾ Helv. chim. Acta **11**, 609 (1928).

moograsäurehydrazids. In der neueren Zeit hat Wagner-Jauregg die Phthalimid-synthese bei hochmolekularen Verbindungen verbessert und das Hydnocarpylamin (I) und das Chaulmoogrylamin aufs neue hergestellt⁶⁾. Über physiologische Wirkungen solcher Amine weiß man aber bisher so gut wie nichts.

Im Rahmen ausgedehnter Untersuchungen über die Chemotherapie der Lepra und der Tuberkulose haben wir deshalb das Studium der Aminoderivate der Bestandteile des Chaulmoograöls wieder in Angriff genommen. Wie bei den Hydnocarpus- bzw. Chaulmoograsäureestern schon festgestellt wurde, besitzt auch hier die Cyclopenten-Doppelbindung einen ausgesprochenen toxischen Charakter, den man durch Hydrierung zum größten Teil beseitigen kann. Zwar bewirkt diese Absättigung im allgemeinen eine starke Verminderung der bakteriostatischen Eigenschaften der in Betracht kommenden Verbindungen; es sei jedoch hier ausdrücklich betont, daß die therapeutische Wirkung der Chaulmoograölabkömmlinge mit den Ergebnissen der Reagensglasversuche keineswegs parallel läuft⁷⁾. Das für unsere Versuche notwendige Dihydrohydnocarpylamin (IV) wurde durch katalytische Hydrierung aus Hydrocarpylamin (letzteres mit sehr schlechter Ausbeute nach dem modifizierten Phthalimidkaliumverfahren hergestellt) gewonnen; das ebenso noch nicht beschriebene *N,N*-Diäthyl-dihydrohydnocarpylamin (V) wurde durch Umsetzen von Dihydrohydnocarpylbromid mit Diäthylamin nach Adams bereitet.

Kuroya⁸⁾ hat vor längerer Zeit die interessante Tatsache festgestellt, daß dem Paratoluidin *in vitro* sowie bei der Meerschweincheninfektion deutliche tuberkulocide Eigenschaften zukommen. Die *in-vitro*-Ergebnisse von Kuroya konnten wir bestätigen; leider erlaubte die hohe Toxizität des Paratoluidins nur zweifelhafte Ergebnisse bei Tierversuchen. Aromatische Amine (Anilin, Naphthylamine, Nitraniline usw.) besitzen bekanntlich baktericide Eigenschaften. Dementsprechend haben wir versucht, hochmolekulare Fettradikale in diese Amine einzuführen, dies nicht nur um deren Toxizität zu vermindern, sondern auch um ihre Anlagerungsfähigkeit am Bazillenleib zu erhöhen. Dies wurde auf einfache Weise durch Umsetzen von höheren Halogenestern der vom Chaulmoograöl abgeleiteten Alkohole mit den entsprechenden Aminen erreicht. Seit der Entdeckung dieser alten Reaktion durch Fridau⁹⁾ haben sich einige Arbeiten schon mit der direkten Alkylierung aromatischer Amine durch bloßes Erhitzen mit höheren Alkylhalogeniden beschäftigt. Adler, Haskelberg und Bergmann¹⁰⁾ erhielten auf diese Weise die *N*-Lauryl-, Myristyl- und Stearyl-aniline. Wir beschreiben nun eine Reihe von ähnlich gewonnenen *N*-substituierten Arylaminen, ausgehend von den Chloriden bzw. Bromiden folgender Alkohole: Hydnocarpylalkohol, Dihydrohydnocarpylalkohol, Chaulmoogrylalkohol und Oleylalkohol¹¹⁾. Als Aminkomponente wurden primäre Amine der Benzol- bzw. Naphthalinreihe sowie *N*-Alkylaniline verwendet.

⁶⁾ Wagner-Jauregg, Arnold u. Rauen, B. **74**, 1372 [1941].

⁷⁾ Zweifellos sind das Übersehen dieser Tatsache und das Verkennen der spezifischen Toxizität der Doppelbindungen bei den Chaulmoograabkömmlingen die Ursache für die Rückständigkeit der Forschung auf diesem Gebiet.

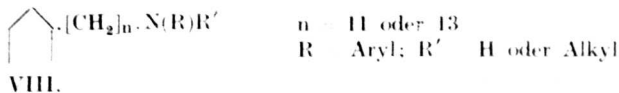
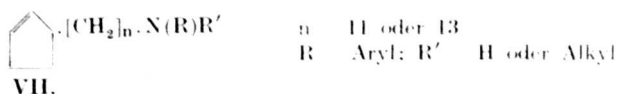
⁸⁾ Jap. Journ. exp. Medicine **7**, 255 [1928].

⁹⁾ A. **83**, 29 [1852].

¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London **1940**, 576.

¹¹⁾ Der von uns entdeckte Goriäalkohol (Compt. rend. Acad. Sciences **212**, 729 [1941]) wurde wegen seiner hohen Toxizität nicht verarbeitet.

Die erhaltenen Verbindungen besitzen die allgemeine Formel VII bis IX:

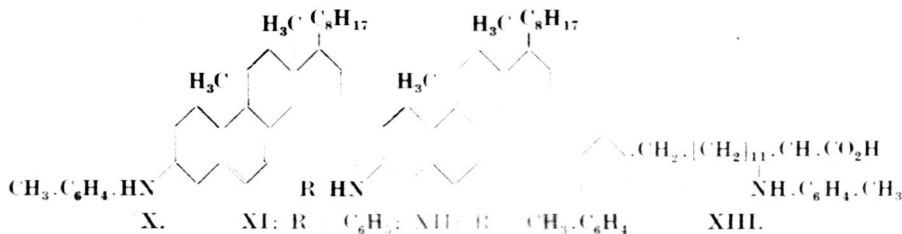


Sie stellen dicke, leicht veränderliche Öle oder fettige Blättchen dar: erstaunlicherweise sind die entsprechenden Salze (z. B. Hydrochloride) fast wasserunlöslich, während sie mit den meisten organischen Lösungsmitteln gut mischbar sind. Sie kuppeln mit Diazoverbindungen zu fettlöslichen Azoderivaten, von denen diejenigen mit Sulfanilamiden und *p*-Arsanilsäure einiges Interesse bieten dürften.

Die meisten der so dargestellten höheren Alkylaniline erweisen sich *in vitro* mehr oder weniger wirksam gegen die Kochbazillen. Besonders aktiv sind die Derivate des *N*-Benzylanilins, des Paratoluidins und des α -Naphthylamins.

Beim Tierversuch bewirkt die Einführung gesättigter hochmolekularer Radikale eine beträchtliche Herabsetzung der Toxizität der Ausgangsamine, was schon von Adler, Haskellberg und Bergmann bei Derivaten der Arsenreihe beobachtet wurde. Einige dieser Verbindungen zeigen bei der Meerschweinchentuberkulose eine Spur von Aktivität, und laden somit zu weiteren Untersuchungen auf diesem Gebiet ein.

Daß das eingeführte Radikal nicht zu groß sein darf, lehrt die Wirkungslosigkeit des nach Lieb, Winkelmann und Köppl¹²⁾ dargestellten Cholesteryl-paratoluidins (X), sowie des bisher noch nicht beschriebenen β -Chole-



steryl-anilins (XI) und β -Cholesteryl-paratoluidins (XII). Die in einer früheren Abhandlung¹³⁾ erwähnten α -[α -Naphthylamino]-dihydrohydncarpus- bzw. -dihydrochaulmoogräsäure sind dagegen wirksam. Das gleiche gilt auch für die auf gleiche Weise dargestellte α -Paratoluidino-dihydrochaulmoogräsäure (XIII).

Beschreibung der Versuche.

Die Hydncarpus- bzw. Chaulmoogräsäure wurde aus dem Samenöl von Hydncarpus Wightiana nach dem von uns beschriebenen Verfahren¹⁴⁾ hergestellt.

¹²⁾ A. 509, 214 [1934].

¹³⁾ Ng. Ph. Buu-Hoi u. P. Cagniant, B. 77, 1181 [1942].

¹⁴⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 242, 729 [1911].

Die Äthylester dieser Säuren wurden nach der von uns modifizierten Bouveault-Blancschen Reaktion (unter Benützung von Amylalkohol) mit fast theoretischer Ausbeute in den Hydnocarpus- bzw. Chaulmoogrylalkohol umgewandelt. Mit Äthylalkohol nach van Dyke und Adams¹⁵⁾ und Burschkies erreicht man nur die Hälfte unserer Ausbeute. Durch katalytische Hydrierung der so gewonnenen Verbindungen mittels Raney-Ni. erhält man den entsprechenden Dihydrohydnocarpyl- (Sdp.₁₄ 197—200°) und Dihydrochaulmoogrylalkohol (Sdp.₁₇ 218—223°). Der käufliche Oleylalkohol wurde durch mehrmaliges fraktioniertes Ausfrieren vom Cetyl- bzw. Stearinalkohol befreit.

Dihydrochaulmoogrylbromid: Farblose, ziemlich dünne Flüssigkeit von fettigem Geruch und Sdp.₁₄ 215—220°.

$C_{18}H_{35}Br$ (331). Ber. Br 24.17. Gef. Br 24.22.

Dihydrochaulmoogrylchlorid: Wasserhelles, dünnes Öl, vom Sdp.₁₅ 202—203°.

$C_{18}H_{35}Cl$ (286.5). Ber. Cl 12.39. Gef. Cl 12.64.

Dihydrohydnocarpylchlorid: Farblose, schwach aromatisch riechende Flüssigkeit vom Sdp.₁₅ 187—188°, die im Eisschrank nicht erstarrt.

$C_{16}H_{31}Cl$ (258.5). Ber. Cl 13.73. Gef. Cl 13.28.

N-Chaulmoogryl-anilin: 7 g Chaulmoogrylbromid werden mit 7 g rektifiziertem Anilin (etwas mehr als 3 Mol.) 6 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach einigen Stunden Abscheidung von Anilinhydrobromid, Bräunung des Gemisches. Nach dem Erkalten gießt man in verd. Natronlauge und äthert aus. Die äther. Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Beim Rektifizieren des Rückstands im Hochvak. erhält man 5 g eines blaßgelblichen, dünnen, bald erstarrenden Öls vom Sdp.₂ 228—230°. Aus Alkohol fettige farblose Blättchen, Schmp. 25°.

$C_{24}H_{39}N$ (341). Ber. N 4.10. Gef. N 4.21.

4-Chaulmoogrylamino-azobenzol-sulfonsäure-(4)-amid: 1.2 g Chaulmoogrylanilin, in 10 cm Eisessig gelöst werden mit einer Lösung von salzsaurem diazotiertem Sulfanilamid (aus 0.6 g Sulfanilamid und 0.2 g $NaNO_2$) versetzt; nach 12-stdg. Stehenlassen wird der Niederschlag abgesaugt und aus Alkohol (sehr löslich) umkrystallisiert. Büschelige, fettige, orangefarbene Nadelchen vom Schmp. 65—66° (vorher. Sintern).

$C_{30}H_{44}O_2N_4S$ (524). Ber. N 10.68. Gef. N 11.02.

N-Chaulmoogryl-*p*-toluidin: *p*-Toluidin reagiert wesentlich schneller als Anilin mit den höheren Alkylbromiden. Das N-Chaulmoogryl-*p*-toluidin (Sdp.₂₅ 250—255°) krystallisiert aus Alkohol (wenig löslich) in perlmuttglänzenden Blättchen vom Schmp. 45° aus. Bräunt sich bei langem Aufbewahren an Licht und Luft. Ist bei einer Verdünnung von 1:10 000 gegen Tuberkelbazillen (synthet. Medium) wirksam.

$C_{25}H_{41}N$ (355). Ber. N 3.94. Gef. N 3.72.

Hydrochlorid: Farblose seidige Nadeln vom Schmp. 62° (aus Äther und Ligroin); leicht löslich in Äther, fast unlöslich in Wasser, verfärbt sich an der Luft.

$C_{25}H_{42}NCl$ (391.5). Ber. Cl 9.07. Gef. Cl 9.22.

N-Chaulmoogryl-*m*-toluidin: Blaßgelbliches Öl vom Sdp._{2.5} 255—260°, das im Eisschrank nicht erstarrt. Das Hydrochlorid läßt sich ebensowenig krystallisiert erhalten. Bei einer Verdünnung von 1:1000 gegen Tuberkelbazillen unwirksam.

$C_{25}H_{41}N$ (355). Ber. N 3.94. Gef. N 4.10.

N-Hydnocarpyl-anilin: 6.5 g Hydnocarpylbromid (bzw. Chlorid) wurden mit 7 g Anilin einen Tag auf dem Wasserbad erhitzt. Aufarbeiten wie gewöhnlich. Helles, bald erstarrendes Öl vom Sdp.₂ 210—215°. Aus Alkohol fettige farblose Masse, die bei gewöhnlicher Temperatur schmilzt. Ausb.: 80%.

$C_{22}H_{35}N$ (313). Ber. N 4.47. Gef. N 4.30.

¹⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 48, 2393 [1926].

N-Hydnocarpyl-*N*-äthyl-anilin: Durch 24-stdg. Erhitzen von Hydnocarpylbromid (6 g) mit *N*-Äthyl-anilin (15 g) erhält man mit fast theoret. Ausbeute eine fast farblose Flüssigkeit vom Sdp._{2,3} 230°. Das Hydrochlorid ist ebenfalls flüssig.

$C_{24}H_{33}N$ (341). Ber. N 4.10. Gef. N 4.18.

N-Hydnocarpyl-*N*-benzyl-anilin: Ziemlich viscoses, hellgelbes Öl vom Sdp.₂ 270—275°. Verfärbt sich rasch an Licht und Luft. Ist noch bei einer Verdünnung von 1:10 000 gegen Koch-Bazillen wirksam.

N-Hydnocarpyl-*p*-toluidin: Wachsartige Masse vom Sdp.₂ 215—218°; nach Umlösen in Alkohol Schmp. >25°; Ausb. fast theoretisch. Wirksam bei einer Verdünnung von 1:10 000.

$C_{23}H_{27}N$ (327). Ber. N 4.28. Gef. N 4.33.

N-Hydnocarpyl-*m*-toluidin: Fast farbloses dünnes Öl vom Sdp._{2,3} 225—230°. Unwirksam bei einer Verdünnung von 1:1000.

$C_{23}H_{27}N$ (327). Ber. N 4.28. Gef. N 4.56.

N-Dihydrochaulmoogryl-anilin: Aus Alkohol wachsartige farblose Blättchen vom Sdp.₂ etwa 230°. Schmilzt bei 42° nach Sintern. Wenig löslich in Alkohol, sehr löslich in Benzol und Petroläther.

$C_{26}H_{41}N$ (343). Ber. N 4.08. Gef. N 4.22.

Hydrochlorid: Feine, seidige, farblose Nadeln, die sich in Äther spielend lösen, wenig löslich in Wasser und Ligroin. Schmp. 93° (nach Sintern).

$C_{24}H_{42}NCl$ (379.5). Ber. Cl 9.32. Gef. Cl 9.68.

N-Dihydrochaulmoogryl-*N*-äthyl-anilin: Blaßgelbliche dünne Flüssigkeit vom Sdp.₂ 248—250°.

Hydrochlorid: Farbloses, in Äther sehr lösliches Öl. Fast unlöslich in Wasser und Ligroin; verfärbt sich rasch violett an der Luft.

$C_{26}H_{45}N$ (371). Ber. N 3.77. Gef. N 4.08.

N-Dihydrochaulmoogryl-*p*-toluidin: Nach einigen Minuten Erwärmen von Dihydrochaulmoogrylbromid mit Paratoluidin auf dem Wasserbad scheidet sich schon Toluidinhydrobromid ab. Sdp._{2,3} 250—255°. Aus Alkohol (sehr wenig löslich) erhält man große perlmuttgänzende Blättchen vom Schmp. 55°. Wirksam bei einer Verdünnung von 1:4000.

$C_{25}H_{43}N$ (357). Ber. N 3.92. Gef. N 4.12.

Hydrochlorid: Schöne, farblose Nadeln (aus Äther und Ligroin) vom Schmp. 72°. Fast unlöslich in Wasser.

$C_{25}H_{44}NCl$ (393.5). Ber. Cl 9.02. Gef. Cl 9.36.

N-Dihydrohydnocarpyl-*N*-methyl-anilin: Hellgelbes, an Licht und Luft rasch veränderliches Öl vom Sdp.₂ 225—230°.

$C_{23}H_{30}N$ (329). Ber. N 4.22. Gef. N 4.44.

N-Hydnocarpyl- α -naphthylamin: 5 g Hydnocarpylbromid wurden mit 5 g α -Naphthylamin 24 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten 1 g viscoses, rötliches Öl vom Sdp.₂ 240—245°. Zersetzt sich rasch an Licht und Luft. Noch bei einer Verdünnung von 1:20 000 wirksam.

$C_{26}H_{33}N$ (363). Ber. N 3.85. Gef. N 3.60.

Ein Versuch, das *N*-Hydnocarpyl- β -naphthylamin auf gleichem Wege darzustellen, mißlang. Es konnte dabei nur β -Dinaphthylamin gefaßt werden.

N-Oleyl-anilin: 4 g Oleylbromid wurden mit 0.2 Anilin auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einigen Minuten Abscheidung von Anilindibromid. Nach 12-stdg. Erhitzen wie üblich verarbeitet. Schein farblose Blättchen (aus Alkohol) vom Sdp._{2,3} 240—250°, die bei gewöhnl. Temperatur zu schmelzen.

$C_{27}H_{47}N$ (375). Ber. N 4.08. Gef. N 4.51.

N-Oleyl-äthylanilin: Hellgelbes, leicht oxydierbares Öl vom Sdp.₂ 240—245°, das im Eisschrank nicht erstarrt.

$C_{26}H_{45}N$ (371). Ber. N 3.77. Gef. N 3.98.

N-Oleyl-*p*-toluidin: Nach 5 Min. Erhitzen von Oleylbromid mit Paratoluidin auf dem Wasserbad erstarrt schon das Gemisch. Schöne, farblose, in Alkohol sehr wenig lösliche Blättchen vom Schmp. 39—40° (aus Alkohol).

$C_{25}H_{43}N$ (357). Ber. N 3.92. Gef. N 4.12.

N-β-Cholesteryl-anilin: 10 g β-Cholesterylchlorid (dargestellt nach Ruzicka, Goldberg und Brügger¹⁶) wurden mit 25 g Anilin zu schwachem Sieden 2 Stdn. erhitzt, nach dem Erkalten 50 ccm Alkohol zugesetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden mehrmals aus Alkohol (sehr wenig löslich) umkrystallisiert. Feine, farblose, seidige Nadeln vom Schmp. 139°.

$C_{33}H_{53}N$ (463). Ber. N 3.02. Gef. N 3.11.

N-β-Cholesteryl-*p*-toluidin: Wurde wie oben erhalten. Schöne, seidige Nadeln vom Schmp. 151° (aus Benzol und Alkohol). In vitro sowie in vivo gegen Tuberkelbazillen unwirksam.

$C_{34}H_{55}N$ (477). Ber. N 2.93. Gef. N 3.10.

α-Paratoluidin-dihydrochaulmoograsäure: 1 g α-Brom-dihydrochaulmoograsäure wurde mit einem Überschuß von Paratoluidin geschmolzen und bis zum Erstarren mäßig erhitzt. Aus Alkohol (wenig löslich) feine, prismatische farblose Nadeln vom Schmp. 143°. Bis zu einer Verdünnung von 1:4000 wirksam. In vivo wenig toxisch.

$C_{25}H_{41}O_2N$ (387). Ber. N 3.61. Gef. N 3.71.

Die schon von uns beschriebene α-[β-Naphthylamino]-dihydrochaulmoograsäure¹³) ist bei einer Verdünnung von 1:10 000 aktiv.

Dihydrohydnocarpylamin (IV): Durch katalytische Hydrierung von 5 g Hydnocarpylamin (Sdp.₁₄ 185—186°) in Alkohol (H₂ absorbiert: 510 ccm; ber. für $C_{16}H_{33}N$: 472 ccm). Theoret. Ausb.; wachsartige Masse vom Sdp.₁₆ 188°, die an der Luft CO₂ begierig aufnimmt.

N,N-Diäthyl-dihydrohydnocarpylamin (V): Die Umsetzung von Dihydrohydnocarpylbromid mit Diäthylamin verlief mit schlechter Ausbeute. Farbloses Öl vom Sdp._{0.5} 185—190°.

$C_{20}H_{41}N$ (295). Ber. N 4.74. Gef. N 4.66.

136. Alexander Müller, Magda Hauer, Lajos Toldy und Zoltán van Rács: Zum Abbau des Diisohomogenols (Bis-[propenyl-phenol-äther], XI. Mitteilung*).

[Aus d. Organ.- u. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Budapest.]

(Eingegangen am 4. August 1944.)

Nach der kürzlich mitgeteilten Synthese berichten wir abschließend über Abbauprobieren an Diisohomogenol, deren Gegenstand die Chromsäureoxydation des Oxyxodiisohomogenol-sulfats und des [α-Oxyveratryl-β-veratroyl-propyl]-methyl-ketons war.

In der VIII. Mitteil.¹⁾ wurde bereits dargelegt, daß das bei dem Chromsäureabbau des Diisohomogenols entstandene 2.3.6.7-Tetramethoxy-anthraquinon zu erheblichem Teil aus der Selbstkondensation und Weiteroxydation des 5-Pyruvyl-4-veratroyl-veratrols hervorgeht, aber es war nicht zu ver-

¹⁶) Helv. chim. Acta 17, 1389 [1934].

*) X. Mitteil.: B. 77, 343 [1944].

¹⁾ B. 77, 159 [1944].