

den. Dies weist wieder auf die größere Spezifität der Agglutinationsmethode hin, da die nach den beiden Hauptpulvermethoden außer den Gerbstoffen mitbestimmten Stoffe, vor allem Gallussäure, Ellagsäure, Glukose u. a. bei der Agglutinationsmethode nicht erfaßt werden.

In gleicher Weise wurde eine 0,2%ige wäßrige frisch bereitete farblose Catechinelösung untersucht. Nach der kolorimetrischen Hauptpulvermethode wurden 65% vom Hauptpulver adsorbiert und nach der Agglutinationsmethode wurden 60% agglutinierender Anteil festgestellt. Die Catechinelösungen färbten sich nach einiger Zeit durch Oxydation braun. Es war nun zu erwarten, daß die gerbstoffartigen Eigenschaften einer solchen verfärbten Lösung abgenommen hätten. Um dies zu prüfen, wurden die Lösungen 9 und 24 Stunden nach der Herstellung abermals untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, daß die Werte nach der kolorimetrischen Hauptpulvermethode auch nach 9 und 24 Stunden trotz Veränderung der Farbe unverändert geblieben waren, während die agglutinierende Eigenschaft der Lösung nach der Agglutinationsmethode nach 9 Stunden nur noch 10% betrug und nach 24 Stunden überhaupt keine Agglutination mehr stattfand. Demnach werden die aus der Catechinelösung gebildeten Oxydationsprodukte, die den Phlobaphenen einer Gerbstofflösung entsprechen dürften und die man an der Braunfärbung der Lösung erkennt, zwar von der kolorimetrischen Hauptpulvermethode als Gerbstoffe, aber nicht von der Agglutinationsmethode erfaßt.

Da das Tannin keinen einheitlichen Gerbstoff darstellt, ist es vorteilhafter, Catechin als Standard zu wählen. Es ist der Grundkörper der kondensierten Gerbstoffe und als kristallinische einheitliche Substanz immer in gleicher Beschaffenheit zu gewinnen.

1477. Josef Klosa

Synthese einiger neuer Hydrazone des Cyanessigsäurehydrazids und Isonicotinsäurehydrazids

8. Mitteilung über Synthese tuberkulostatischer Substanzen

(Eingegangen am 30. November 1955)

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über den systematischen Aufbau tuberkulostatischer Substanzen¹⁾ wurden einige neue Hydrazone des Cyanessigsäurehydrazids und Isonicotinsäurehydrazids aufgebaut. Cyanessigsäurehydrazid²⁾ hat sich in letzter Zeit als fast ebenbürtiges Tuberkulostaticum³⁾ neben Isonicotinsäurehydrazid⁴⁾ erwiesen, und es wurde mit dieser Substanz neuerdings

¹⁾ J. Klosa, 7. Mitt. üb. Synthese tuberkulostatischer Substanzen, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 452 (1955).

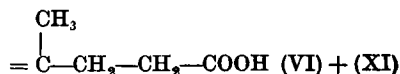
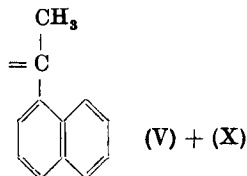
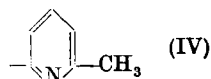
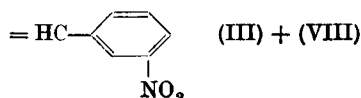
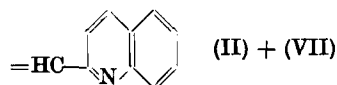
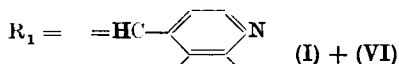
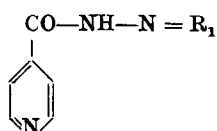
²⁾ J. Klosa, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287, 302 (1954).

³⁾ Valdecasas, Salva und Muset, Med. Clin. (Barcelona) 19 (10), 275 (1952).

⁴⁾ G. Domagk, W. Siefken und H. A. Offe, Z. Naturforsch. 7b, Heft 8 (1952); E. Grunberg und R. J. Schnitzer, Quart. Bull. Sea. View. Hosp. Heft 8 (1952); Bernstein, W. A. Lott, B. A. Steinberg und E. L. Jale, Amer. Rev. Tubercul. 65, 392 (1952).

auch in Deutschland⁵⁾ über gute Erfolge berichtet, wobei hervorgehoben werden soll, daß gerade durch die Vielzahl von tuberkulostatischen Körpern mit ihren verschiedenen Angriffspunkten gegenüber den Tuberkelbazillen dem Arzt die Möglichkeit geboten wird, besser einer Chemoresistenz der Bazillen vorzubeugen. Cyanessigsäurehydrazid hat den Vorteil, daß es schneller als Isonicotinsäurehydrazid einen geeigneten chemotherapeutischen Blutspiegel ergibt. Und ähnlich wie auch von Isonicotinsäurehydrazid noch vorteilhaftere Derivate aufgebaut worden sind, haben wir eine Anzahl von Hydrazonen synthetisiert, die für eine Therapie erfolgreich erscheinen könnten.

Derivate des Isonicotinsäurehydrazids sind von verschiedenen Seiten^{6, 7, 8)} synthetisiert worden. Zur Vervollständigung der Serie haben wir noch einige unbekannte Hydrazone des Isonicotinsäurehydrazids mit Chinolin-4-aldehyd (I) Chinolin-2-aldehyd (II), m-Nitrobenzaldehyd (III), Methyl- α -naphthylketon (V) und Lävulinsäure (VI), aufgebaut. In gleicher Weise wurde auch Cyanessigsäurehydrazid mit den gleichen Aldehyden und Ketonen zu den entsprechenden Hydrazonen (VI—XI) synthetisiert.



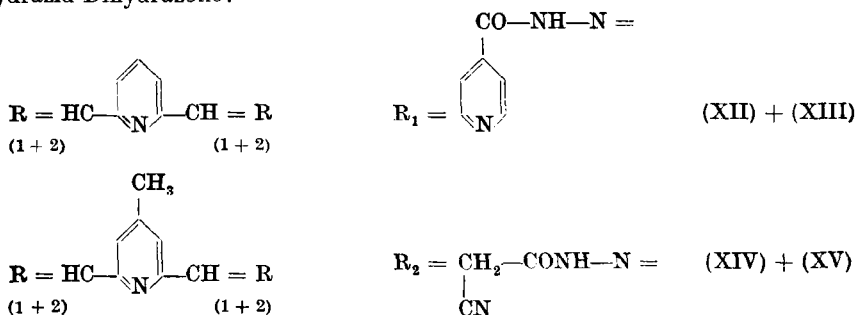
⁵⁾ H. Rothe, Beiträge zur Klin. d. Tuberkulose 113, 174—184 (1955). In dieser Arb. auch Übersicht üb. d. bish. Ergebn. mit Cyanessigsäurehydr.

⁶⁾ Techukina u. Mitarb., Mitt. Akad. Wiss. (USSR) 84, 981 (1952).

⁷⁾ L. Toldy, T. Nogrady, L. Vargha, G. Ivanovics und T. Koczka, Acta chim. Hung. 1954, S. 303—313.

⁸⁾ D. Libermann u. Mitarb., Bull. Soc. chim. France 1954, 1430.

Mit Pyridin-dialdehyden ergaben Cyanessigsäurehydrazid und Isonicotinsäurehydrazid Dihydrazone:



Die erhaltenen Verbindungen zeigten sich zwar in vitro mehr oder weniger stark tuberkulostatisch wirksam, übertrafen aber weder Cyanessigsäurehydrazid noch Isonicotinsäurehydrazid.

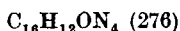
Beschreibung der Versuche

(Die Ausführung der experimentellen Arbeiten erfolgte unter Mitarbeit von Fräulein *Michalek*)

I. Hydrazone des Isonicotinsäurehydrazids

1. Chinolin-4-aldehyd (I):

0,1 Mol Isonicotinsäurehydrazid wurden mit 0,1 Mol Chinolin-4-aldehyd in 80%igem Alkohol 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen und Stehen farblose Nadeln. Schmp.: 183—185° C.



Ber. N 20,28% Gef. N 20,00%

Analog gearbeitet wurde bei:

2. Chinolin-2-aldehyd (II):

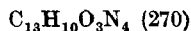
Umsetzung und Ausfall erfolgte bereits während der Kochzeit, farblose Nadeln. Schmp.: 158—160° C.



Ber. N 20,28% Gef. N 20,12%

3. m-Nitrobenzaldehyd (III):

Kristallisation nach Beendigung der Kochzeit, grünlich gefärbte Nadeln. Schmp.: 225—227° C.



Ber. N 20,74% Gef. N 20,51%

4. 6-Methyl-pyridin-2-aldehyd (IV):

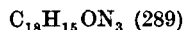
Ausfall bereits beim Erhitzen, winzige, farblose Nadeln, Schmp.: 163—165° C.



Ber. N 23,33% Gef. N 23,04%

5. Methyl- α -naphthyl-keton (V):

lange, farblose Nadeln, Schmp.: 176—178° C.



Ber. N 14,53% Gef. N 14,21%

6. Lävulinsäure (VI):

fiel bereits beim Kochen in feinen weißen Nadeln aus. Schmp.: 222—224° C.



Ber. N 18,83% Gef. N 19,00%

II. Hydrazone des Cyanessigsäurehydrazids

1. Chinolin-4-aldehyd (VII):

Aus 0,1 Mol Cyanessigsäurehydrazid und 0,1 Mol Chinolin-4-aldehyd in 60—70%igem Alkohol. Kochdauer: 10—20 Minuten, feine, gelbe Nadeln. Schmp. 111—113° C.



Ber. N 23,52% Gef. N 23,41%

2. Chinolin-2-aldehyd (VIII):

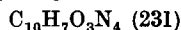
gelbe, etwas bräunliche Nadeln, Schmp.: 204—206° C, bereits ab 193° C Bräunung.



Ber. N 23,52% Gef. N 22,91%

3. m-Nitrobenzaldehyd (IX):

schwach grün gefärbte Nadeln, Schmp.: 208—210° C.



Ber. N 24,24% Gef. N 24,41%

4. Methyl- α -naphthylketon (X):

farblose Nadeln, kristallisiert langsam, Schmp.: 163—165° C.



Ber. N 16,73% Gef. N 16,52%

5. Lävulinsäure (XI):

feine, weiße Nadeln. Schmp.: 148—150° C.



Ber. N 21,31% Gef. N 21,43%

Mit einer α -Ketocarbonsäure, der Brenztraubensäure, wurde ebenso ein bräunlich-gelbes Produkt erhalten, welches bei 76—80° C nicht scharf genug schmolz, sich schlecht reinigen ließ, so daß nicht einwandfreie Verbrennungswerte erzielt werden konnten. Die Verbindung zeigte sich in vitro jedoch sehr stark tuberkulostatisch wirksam, und zwar etwa zweimal stärker wirksam als Cyanessigsäurehydrazid.

III. Dihydrazone

A. Isonicotinsäurehydrazid

1. Pyridin-2,6-dialdehyd (XII):

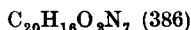
0,2 Mol Isonicotinsäurehydrazid wurden mit 0,1 Mol Pyridin-2,6-dialdehyd in 70%igem Alkohol 10—20 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte das Dihydrazon in feinen Nadeln aus. Schmp.: 171—173° C.



Ber. N 26,34% Gef. N 26,51%

2. 4-Methyl-pyridin-2,6-dialdehyd (XIII):

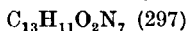
Analog wie XII, fiel schon während des Erhitzens in winzigen, gelblichen Nadeln aus. Schmp.: allmähliche Zersetzung von 220—260° C.



Ber. N 25,38% Gef. N 25,47%

B. Cyanessigsäurehydrazid**1. Pyridin-2,6-dialdehyd (XIV):**

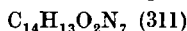
0,2 Mol Cyanessigsäurehydrazid und 0,1 Mol Pyridin-2,6-dialdehyd wurden in 80%igem Alkohol 15—30 Minuten gekocht; bräunliche Kristalle. Schmp.: über 356° C Zersetzung.



Ber. N 32,99% Gef. N 32,58%

2. 4-Methyl-pyridin-2,6-dialdehyd (XV):

Analog wie XIII, feine, gelbe Nadeln. Schmp. 128—130° C.



Ber. N 31,51% Gef. N 31,45%

Die Hydrazone und Dihydrazone ließen sich für gewöhnlich aus Alkohol umkristallisieren. Die Chinolin-aldehydhydrazone wurden durch Lösen in Eisessig und Fällen mit Wasser gereinigt. Sie waren sämtlich in Mineralsäuren löslich, ebenso in heißem Glycerin; in Wasser sehr schwer löslich, unlöslich in Äther, Benzol und Kohlenwasserstoffen.

1478. G. Schenck und K.-H. Frömming

Öl- und Azulengehalt von *Matricaria Chamomilla* in verschiedenen Blühstadien

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. G. Schenck

(Eingegangen am 22. Dezember 1955)

Es wurden der Öl- und Azulengehalt der Blütenköpfchen von *Matricaria Chamomilla* in den folgenden Entwicklungsstadien untersucht:

Stadium I

Die Pflanzen haben Blütenknospen angesetzt; bei einzelnen Blütenköpfchen tritt bereits die gelbe Farbe der sich entwickelnden Röhrenblüten zutage.

Stadium II

Sämtliche Blütenköpfchen haben sich so weit entwickelt, daß die gelbe Farbe der noch geschlossenen Röhrenblüten hervortritt.

Stadium III

Die Blütenköpfchen haben kleine weiße Zungenblüten angesetzt, die jedoch erst eine Länge von wenigen Millimetern haben.

Stadium IV

Die Zungenblüten haben etwa die Hälfte ihrer normalen Größe erreicht. Die Röhrenblüten sind bereits teilweise aufgeblüht.

Stadium V

Röhren- und Zungenblüten sind vollkommen aufgeblüht.