

Synthese und biologische Wirksamkeit neuer *N,N*-disubstituierter 5-Alkyliden- bzw. 5-Aralkyliden-3-aminorhodanine

Wolfgang Hanefeld*, Volker Helfrich¹⁾, Mohamed A. Jalili²⁾ und Martin Schlitzer³⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg

Eingegangen am 1. Juni 1992

Synthesis and Biological Effects of Novel *N,N*-Disubstituted 5-Alkyliden- and 5-Aralkyliden-3-aminorhodanines

Zahlreiche neue *N,N*-disubstituierte 5-Alkyliden- bzw. 5-Aralkyliden-3-aminorhodanine **2** wurden durch Kondensation von **1** mit Carbonylverbindungen dargestellt. Die Wirksamkeit einiger Derivate im "Akanthosetest" an haarlosen Mäusen wurde nachgewiesen.

Numerous novel *N,N*-disubstituted 5-alkyliden- or 5-aralkyliden-3-aminorhodanines **2** have been prepared by condensation of carbonyl compounds with **1**. The effectiveness of some derivatives in an "akanthose test" with hairless mice was shown.

Wir hatten über die Darstellung von 3-Aminorhodaninen **1** sowie einige Umwandlungsreaktionen berichtet⁴⁾. Zahlreiche Verbindungen des Typs **1** beeinflussen die Epidermiszellproliferation an haarlosen Mäusen, was für dermatologisch-medizinische und kosmetische Zwecke interessant schien⁵⁾. Einige Verbindungen wurden bis zum Anwendungstest als Antischuppenwirkstoffe an freiwilligen Probanden entwickelt⁶⁾. Daher erschien es sinnvoll, weitere Strukturvariationen am 3-Aminorhodaninsystem durchzuführen, um Wirksamkeit und Verträglichkeit zu verbessern.

Da 3-Dimethylaminorhodanin (**1a**) mit einem negativen Akanthosfaktor von N-AF = 0.77 (Bestimmungsmethode s. Exper. Teil) die Epidermiszellproliferation deutlich vermindert, wurden zunächst zahlreiche Derivate von **1a** dargestellt, in denen weitere Gruppen Einfluß auf die Wirksamkeit ausüben sollten. Das Wirkungsoptimum bei den getesteten Verbindungen lag in dieser Reihe beim bekannten⁷⁾ 5-Benzyliden-3-dimethylaminorhodanin, N-AF = 0.5, d.h. Verringerung der Akanthoseschichtdicke auf die Hälfte. Bei den 3-Piperidinorhodaninderivaten ist das Wirkungsoptimum mit N-AF = 0.7 für das bekannte 5-Benzyliden-3-piperidinorhodanin⁷⁾ etwas schlechter. Etwa gleich stark wirken mit N-AF = 0.75 das 5-Benzyliden-3-morpholinorhodanin und das 3-(*N*-Methyl-*N*-phenyl-amino)-Derivat **2s** (N-AF = 0.8). Bei allen getesteten Verbindungen **2** lag das Wirkungsoptimum bei den am Phenylrest unsubstituierten 5-Benzyliden-Verbindungen, da sowohl Elektromendonatorgruppen wie bei **2f** (N-AF = 1.0) als auch Akzeptorgruppen wie beim 5-(4-Carboxybenzyliden)-3-dimethylaminorhodanin⁶⁾ (N-AF = 0.8) die Wirksamkeit herabsetzten. Bei **2a** wurde der 5-Benzylidenrest durch einen 5-Propylidensubstituenten ersetzt, was zu einer Wirkungsminderung führte (N-AF = 0.9).

5-Benzyliden-3-dimethylaminorhodanin, das den günstigsten Akanthosfaktor besitzt, zeigte keine hautreizenden (Kaninchen), sensibilisierenden (Meerschweinchen, Mensch) oder mutagenen (Ames-Test) Eigenschaften⁵⁾. Daher wurden 7 Personen mit unterschiedlichem klinischen Kopfschuppengrad 5 Wochen mit einem 1% der Verbindung

enthaltenden Shampoo behandelt⁵⁾. Da nur in einigen Fällen eine deutliche, sonst zweifelhafte oder keine Antischuppenwirkung beobachtet wurde, kommt eine Anwendung als praxisrelevanter Antischuppenwirkstoff nicht in Betracht.

Darstellung der Rhodanin-Derivate

5-Alkyliden- und 5-Aralkyliden-Rhodanine sind durch Kondensation von Aldehyden und Ketonen mit 5-unsubstituierten Rhodaninen leicht zugänglich. Für die Umsetzungen 3-unsubstituierter sowie 3-Alkyl- bzw. Aryl-Rhodanine sind zahlreiche Verfahren beschrieben⁸⁾.

In der Regel kondensierten wir 3-Aminorhodanine in bekannter Weise^{6,7)} in siedendem Ethanol mit wenig Piperidin als Base (Methode A).

Bei der Synthese der 5-Isopropyliden-rhodanine **2b** und **2a₁** mußte Piperidin durch ein Gemisch aus Ammoniak und Ammoniumchlorid ersetzt werden (Methode B).

Eine Mischung aus Toluol und wenig Pyridin wurde als Reaktionsmedium für die Umsetzung des Glyoxalsäure-Monohydrates mit dem 3-Dimethylamino- bzw. 3-Morpholinorhodanin (**1a** bzw. **1d**) gewählt (Methode C).

Zur Synthese der Verbindung **2c** stand nicht der entspr. Aldehyd, sondern nur sein Diethylacetal zur Verfügung. Die Kondensation gelang in siedendem Toluol unter Katalyse durch Acetanhydrid und *p*-Toluolsulfonsäure (Methode D).

Die beiden folgenden Methoden zeigen, daß die Kondensation von 3-Aminorhodaninen mit Aldehyden auch unter schonenderen Reaktionsbedingungen durchführbar ist. Aus 3-Dimethylaminorhodanin (**1a**) und Anisaldehyd entstand in trockenem Dichlormethan in Anwesenheit von frisch aktiviertem Molsieb (0.4 nm) bei Raumtemp. das angestrebte Kondensationsprodukt **2e** (Methode E).

Bei der Umsetzung von **1a** mit Crotonaldehyd in Methanol bei Raumtemp. und Diammoniummethylenacetat als Katalysator⁹⁾ entstand nicht das erwartete Kondensationsprodukt **3**, sondern die Verbindung **2r** (Methode F). Die Entstehung von **2r** kann durch 1,6-Addition von **1a** an die

intermediär entstandene Verbindung **3** und anschließende Tautomerisierung des Primäradduktes erklärt werden.

Enthält die Aldehydkomponente eine Carboxylfunktion, so ist die Kondensation in Essigsäure/Natriumacetat durchzuführen (Methode G).

Spektroskopie und Struktur der Rhodaninderivate

Die dargestellten Rhodaninderivate zeigen im IR-Spektrum charakteristische Banden bei $\tilde{\nu} = 1725\text{-}1675$ (C=O) und $\tilde{\nu} = 1630\text{-}1580$ cm^{-1} (C=C).

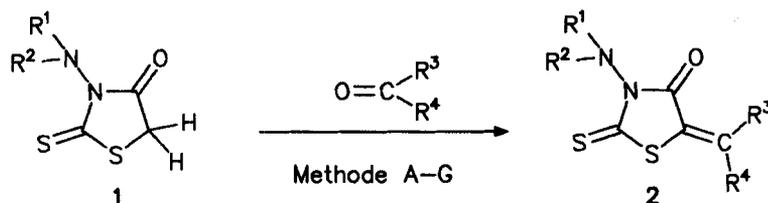
Die Thiocarbonylgruppe kommt im ^{13}C -NMR-Spektrum bei $\delta = 195\text{-}188$ ppm, die Lactamcarbonylgruppe bei $\delta = 166\text{-}162$ ppm zur Resonanz. Das Signal des exocyclischen C-Atoms der Doppelbindung findet man in der Regel bei $\delta = 129\text{-}140$ ppm (Ausnahme: **2b** und **2a₁** $\delta = 150$ ppm), die Signale des endocyclischen C bei $\delta = 116\text{-}125$ ppm. Ist eine Carbonylgruppe direkt an den exocyclischen Kohlen-

stoff (Verb. **2c**, **d**, **b₁**) gebunden, so kehrt sich die Polarität der Doppelbindung um ($\delta_{\text{exocycl.}} = 117$ ppm, $\delta_{\text{endocycl.}} = 140$ ppm).

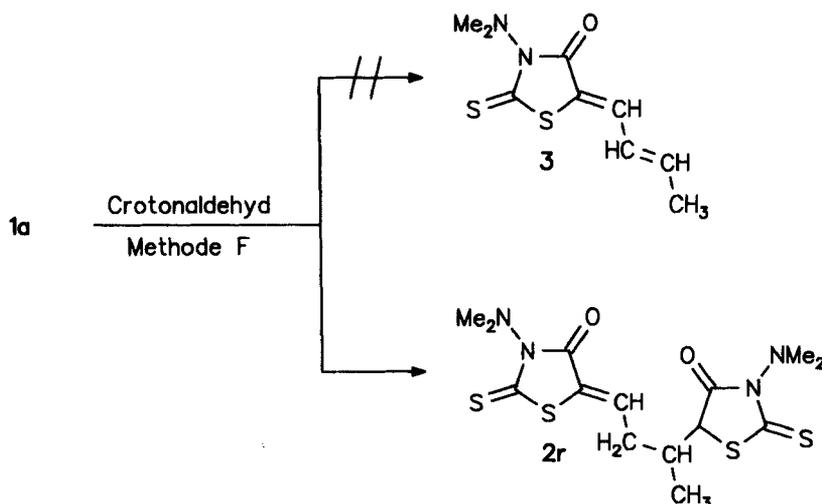
In den EI-MS wird in der Regel ein charakteristisches Bruchstück der Struktur $\text{S}=\text{C}=\text{CH}\text{-R}^4$ beobachtet. Die Spektren der Verbindungen **2a-q** weisen darüber hinaus das charakteristische Bruchstück $\text{S}=\text{C}=\text{N}\text{-NMe}_2$ ($m/z = 102$) auf.

Bei den Verbindungen **2c**, **d**, **g** und **o** wurde durch die Messung der $^3\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante des Protons der exocyclischen Methylengruppe mit dem Lactam-C die Konfiguration dieser Doppelbindung bestimmt: Die Werte von 5 und 6.5 Hz bestätigen zweifelsfrei die postulierte Z-Konfiguration¹⁰. Dies wurde durch die Röntgenstrukturanalyse des Thion-S-oxids des 5-Benzyliden-3-dimethylaminorhodanins bestätigt¹¹). Die Röntgenstruktur zeigt weiter, daß das Rhodaninsystem symmetriebedingt planar ist und in einer Ebene mit dem ankondensierten Benzylidenrest liegt.

Den Firmen Cosmital SA, Marly/Schweiz und Wella AG, Darmstadt danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

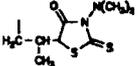


1	R ¹	R ²
a	H ₃ C-	H ₃ C-
b		-(CH ₂) ₅ -
c		-(CH ₂) ₆ -
d		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -



Schema 1

Tab. 1: *N,N*-disubstituierte 5-Alkyliden- und 5-Aralkyliden-3-aminorhodanine 2

2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. (% d.Th.) Methode	Schmp. Aus LM Farbe	Summen- formel (MG)	Ber. C	H	N	S
a ¹⁾	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅ -	35 A	64 EtOH	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂ (216.3)	44.4 44.6	5.59 5.52	12.9 12.7	29.6 29.7
b ¹⁾	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -	19 B	64 SC/CH ₂ Cl ₂	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂ (216.3)	44.4 44.4	5.59 5.51	12.9 12.9	29.6 29.2
c ³⁾	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅ O-CO-	41 D	114 FC/CH ₂ Cl ₂ EtOH	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂ (260.3)	41.5 41.5	4.65 4.53	10.7 10.4	24.5 24.4
d ³⁾	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅ -CO-	64 C	187 Toluol	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂ (292.4)	53.4 53.4	4.14 3.98	9.6 9.6	21.9 21.8
e ³⁾	CH ₃	CH ₃	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	65 E	140 Toluol gelb	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (294.4)	53.0 53.2	4.79 4.80	9.5 9.6	21.8 22.2
f ²⁾	CH ₃	CH ₃	H	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	60 A	163 EtOH rot	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂ (307.4)	46.6 46.5	3.58 3.57	13.6 13.5	20.7 20.8
g ²⁾	CH ₃	CH ₃	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	83 A	215 EtOH orange	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃ S ₂ (309.4)	46.6 46.5	3.58 3.57	13.6 13.5	20.7 20.8
h ²⁾	CH ₃	CH ₃	H	4-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄ -	70 A	144 EtOH gelb	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂ (322.4)	52.2 52.4	4.38 4.38	8.7 8.3	19.9 19.5
i ³⁾	CH ₃	CH ₃	H	2-(HOOC-CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	76 G	200 CH ₃ COOH gelb	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₂ (338.4)	49.7 49.5	4.17 4.05	8.3 8.3	18.9 18.7
j ³⁾	CH ₃	CH ₃	H	2-(C ₂ H ₅ O-CO-CH ₂ -O)- C ₆ H ₄ -	69	85 EtOH gelb	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂ (366.4)	52.4 52.2	4.95 4.82	7.6 7.6	17.5 17.2
k ²⁾	CH ₃	CH ₃	H	4-NO ₂ , 3-OH-C ₆ H ₃ -	78 A	221 CH ₃ COOH orange	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₄ S ₂ (325.4)	44.3 44.4	3.41 3.43	12.9 12.6	19.7 19.3
l ²⁾	CH ₃	CH ₃	H	2, 4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	68 A	158 EtOH orange	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S ₂ (333.3)	43.2 43.2	3.02 3.02	8.4 8.3	19.2 19.3
m ²⁾	CH ₃	CH ₃	H	2, 4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	70 A	161 EtOH orange	C ₁₂ H ₁₀ F ₂ N ₂ O ₂ S ₂ (300.3)	48.0 47.8	3.36 3.49	9.3 9.2	21.4 21.7
n ²⁾	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅ -CH=CH-	63 A	176 EtOH gelb	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (290.4)	57.9 57.9	4.86 4.81	9.6 9.5	22.1 22.1
o ³⁾	CH ₃	CH ₃	H	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=CH-	42 A	174 SC/CH ₂ Cl ₂ EtOH violett	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂ (333.5)	57.6 57.7	5.74 5.74	12.6 12.4	19.2 18.8
p ³⁾	CH ₃	CH ₃	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH=CH-	60 A	205 SC/CH ₂ Cl ₂ Toluol gelb-orange	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂ (335.4)	50.1 50.2	3.91 4.00	12.5 12.4	19.1 19.2
q ²⁾	CH ₃	CH ₃	H	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH=CH-	64 A	182-184 Toluol orange	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂ (335.4)	50.1 50.0	3.91 3.91	12.5 12.4	19.1 19.0
r ³⁾	CH ₃	CH ₃	H		21	183 SC/CH ₂ Cl ₂ Ethylacetat Toluol gelb	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₄ (404.6)	41.6 41.4	4.98 4.97	13.9 13.8	31.7 31.6
s ²⁾	CH ₃	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅ -	95 A	135-137 EtOH gelb	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (326.4)	62.5 62.3	4.32 4.37	8.6 8.4	19.6 19.6

Tab. 1: continued

t ¹⁾		H	C ₂ H ₅ -	39 A	69 EtOH gelb	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ (256.4)	51.6 51.5	6.29 6.23	10.9 10.7	25.0 25.1
u ²⁾		H	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	74 A	203 EtOH rot	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂ (347.5)	58.8 58.5	6.09 5.88	12.1 12.3	18.5 18.5
v ²⁾		H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	77 A	214 EtOH orange	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₂ (349.4)	51.6 51.6	4.33 4.34	12.0 12.3	18.4 18.4
w ²⁾		H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	80 A	165 EtOH orange	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ S ₂ (373.3)	48.3 48.4	3.78 3.74	7.5 7.9	17.2 17.2
x ²⁾		H	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	75 A	150 EtOH orange	C ₁₅ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₂ S ₂ (340.4)	52.9 52.8	4.15 4.16	8.2 8.1	18.8 18.8
y ²⁾		H	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	69 A	155 EtOH rot	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₂ (361.5)	59.8 59.8	6.41 6.24	11.6 11.8	17.7 17.5
z ¹⁾		H	C ₂ H ₅ -	39 A	127 EtOH gelb	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (258.4)	46.5 46.4	5.46 5.45	10.8 10.7	24.8 24.9
a ₁		CH ₃	CH ₃ -	48 B	152 EtOH gelb	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (258.4)	46.5 46.6	5.46 5.34	10.8 10.9	24.8 24.6
b ₁		H	C ₆ H ₅ -CO-	73 C	247 Toluol braun-metallic	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂ (334.4)	53.9 53.8	4.22 4.29	8.4 8.3	19.2 19.0
c ₁		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	63 A	174 Toluol/Pentan orange	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂ (336.4)	53.6 53.6	4.79 4.76	8.3 8.3	19.1 18.9
d ₁		H	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	51 A	235 EtOH rot	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂ (349.5)	55.0 54.9	5.48 5.45	12.0 12.1	18.3 18.1

Experimenteller Teil

Geräte:¹²⁾- Säulenchromatographie (SC) und Flashchromatographie (FC): Kieselgel 60 (0.063-0.100 mm), Fa. Merck.- Das Molsieb wurde 8 h bei 150°C im Ölpumpenvakuum aktiviert.

Die Darstellung von **1** erfolgte nach Lit.^{2,7)}.

Kondensation von **1** mit Aldehyden und Ketonen

Methode A: **1** wurde in Ethanol (50 ml je 0.01 mol) evtl. unter Erwärmen gelöst und nach Zugabe von 10 Tr. Piperidin mit 1-3 Äquivalenten des Aldehyds 30 bis 120 min zum Sieden erhitzt. Der nach Abkühlen erhaltene Feststoff wurde auf die in Tab. 1 angegebene Weise gereinigt.

Methode B: Eine Lösung von 0.01 mol **1** in 70 ml Ethanol wurde mit 2.5 ml Aceton, 1.0 ml 25proz. wäßriger Ammoniaklösung und einer Lösung von 1.0 g Ammoniumchlorid in 2 ml heißem Wasser versetzt. Nach 120minütigem Sieden wurde der Ansatz mit 500 ml Wasser verdünnt. Beim Kühlen mit Eis fiel ein Feststoff aus, der nach Tab. 1 gereinigt wurde.

Methode C: Eine Lösung von **1** und 1.2 Äquivalenten Phenylglyoxal-Monohydrat in einer Mischung aus 120-200 ml Toluol und 2 ml Pyridin wurde so lange am Wasserabscheider erhitzt, bis sich kein Wasser mehr bildete (ca. 4 h). Die Kondensationsprodukte kristallisierten analysenrein aus der Reaktionslösung aus.

Methode D: Eine Lösung von **1a**, einem Äquivalent Diethoxyessigsäure-ethylester und 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol und 1 ml Acetanhydrid wurde 12 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde die Lösung

mit 2 x 20 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.vac. vollständig eingedampft. Der so erhaltene Feststoff wurde nach Tab. 1 gereinigt.

Methode E: Eine Lösung von 440 mg (0.0025 mol) **1a** und 0.6 ml (0.005 mol) 4-Methoxybenzaldehyd in 50 ml trockenem Dichlormethan wurde nach Zugabe von 3 g frisch aktiviertem Molsieb (0.4 nm) unter N₂ bei 20°C gerührt. Nach 3 Tagen wurde das Molsieb abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Der nach Entfernen des Lösungsmittels i.vac. erhaltene Rückstand wurde so gereinigt und aus Toluol umkristallisiert.

Methode F: Eine Lösung von 1.76 g (0.01 mol) **1a**, 0.98 ml (0.012 mol) Crotonaldehyd und 182 mg (0.001 mol) Ethylendiammonium-diacetat⁹⁾ in 50 ml trockenem Methanol wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene gelbe Feststoff wurde durch SC (Dichlormethan:Ethylacetat 95:5) und anschließende Umkristallisation aus Toluol gereinigt.

Methode G: 0.94 g (5.34 mmol) **1a** wurden unter Erwärmen in 30 ml Eisessig gelöst und mit 3 g Natriumacetat und 1.3 g (8 mmol) 2-Formylphenoxyessigsäure 3 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde in 300 ml Wasser gegossen und der Feststoff aus Eisessig umkristallisiert.

Veresterung von **2i:** 0.88 g (2.6 mmol) **2i** wurden in 200 ml Ethanol und 1 ml konz. HCl 2 h zum Sieden erhitzt. Die nach dem Abkühlen der auf ein Viertel eingegangene Reaktionslösung ausgefallenen Kristalle wurden aus Ethanol umkristallisiert.

Akanthose-Test⁵⁾

Testtiere: Pro Testsubstanz 10-13 männliche, 8 Wochen alte haarlose Mäuse hr/hr, Eigenzucht (ursprünglich von GI-Bolmholtgard, Ry, DK), in Einzelkäfigen gehalten; Nahrung, Temp., Lichtverhältnisse standardisiert.

Testpräparate: Alle Verbindungen zu 2 Gew.-% in Aceton-Sesamöl (50 Vol.%/50 Vol.%).

Behandlung: Jedes Tier wurde täglich, außer Sa und So jeweils am späten Vormittag während insgesamt 2.5 Wochen (13 Behandlungstage) mit der entspr. Testlösung behandelt: die rechte Körperflanke eines jeden Tieres wurde auf einer ca. 2 cm² grossen Fläche mit einem mit der Testlösung getränkten Wattebausch während 1/2 min eingerieben; die andere Körperseite diente als Kontrolle.

Hautentnahme und histologische Aufarbeitung: Die Tiere wurden am Versuchsende vormittags mittels Chloroform-Narkose getötet. Von jeder Körperflanke wurde ein Hautstück von 1 x 1.5 cm herausgeschnitten. Die Hautschnitte wurden entwässert, in Paraplast eingebettet und geschnitten. In Intervallen von jeweils 300 µm wurde ein 12 µm dicker Schnitt angefertigt, so daß sich pro Hautstück insgesamt 10 Schnitte ergaben, die mittels Toluidin-Blau gefärbt wurden.

Auswertung: Die Epidermisdicke wurde mittels automatischer Bildauswerttechnik (ASBA-Gerät) ausgemessen. Die Epidermisdicke wurde von der Basalschicht bis einschließlich *Stratum granulosum* gemessen, und zwar nur an den Stellen, bei denen die Abgrenzung zwischen Dermis und Epidermis einerseits, zwischen *Stratum granulosum* und Hornschicht andererseits, deutlich erkennbar war. Dabei wurden in der Regel 3 verschiedene Stellen pro Schnitt ausgemessen, so daß pro Hautstück 30 Messwerte erhalten wurden. Der Akanthosefaktor, der als Maß für die Epidermisverdickung bzw. -verdünnung gilt, ergibt sich dann aus dem folgenden Quotienten:

$$AF = \frac{\text{durchschnittliche Dicke der behandelten Epidermis}}{\text{durchschnittliche Dicke der unbehandelten Epidermis}}$$

Wenn der AF-Wert größer als 1 ist, bewirkt die betreffende Verbindung eine Verdickung der Epidermis; wenn der AF-Wert kleiner als 1 ist, bewirkt die Substanz eine Verdünnung der Epidermis und kommt als

potentieller Antischuppen-Wirkstoff in Frage. Der Netto-Akanthosefaktor (N-AF) stellt den korrigierten Akanthosefaktor dar, der unter Berücksichtigung der Wirkung des Lösungsmittels auf die Epidermisdicke erhalten wird, nämlich

$$N - AF = \frac{AF}{AF(\text{Lösungsmittel})}$$

Literatur

- 1 V. Helfrich, Teil der Dissertation, Marburg, **1989**.
- 2 M.A. Jalili, Teil der Dissertation, Marburg, **1988**.
- 3 M. Schlitzer, Teil der Diplomarbeit, Marburg **1990**; Teil der geplanten Dissertation, Marburg.
- 4 W. Hanefeld, M.A. Jalili, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 329-337.
- 5 Die biologischen Untersuchungen wurden unter Leitung von Dr. R. Röthlisberger bei der Fa. Cosmital SA, Marly/Schweiz, durchgeführt.
- 6 Wella AG, Darmstadt, (Erf. R. Röthlisberger und W. Hanefeld) DE-OS 4027038, 5.3.1992.
- 7 P.B. Talukdar, *Indian J. Appl. Chem.* **1965**, 28, 197-202; *Chem. Abstr.* **1967**, 66, 46362k.
- 8 F.C. Brown, *Chem. Rev.* **1961**, 61, 463-521.
- 9 L.-F. Tietze, Th. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1981**, S. 387-388.
- 10 H.-O. Kalinowski, St. Berger, S. Braun, *¹³C-NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1984**, S. 487.
- 11 W. Hanefeld, M. Schlitzer, H. Schütz, S. Wocadlo, W. Massa, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 337-344.
- 12 W. Hanefeld, E. Bercin, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 58-64.

[Ph62]