

2',3'-diméthylthiocarbanilide, le 4-bromo-4'-*n*-propylthiocarbanilide, et le 4-bromo-4'-*n*-butylthiocarbanilide.

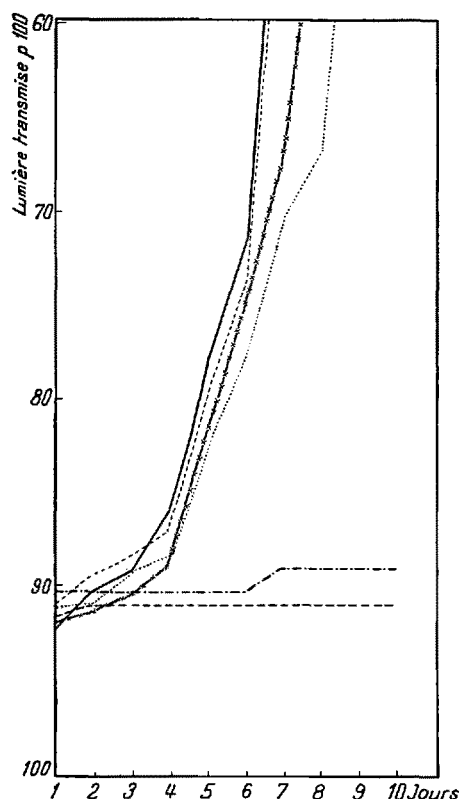


Figure 2. Témoin (culture glycinée) ———  
Témoin (culture ordinaire) - - - - -  
Concentration de la substance {  $10^{-5}$  - - - - -  
 $10^{-6}$  ······  
 $10^{-7}$  x-x-x-x

2° Les vingt substances suivantes ont montré une activité notable à la concentration de  $10^{-5}$  (10  $\gamma$ /ml) :

- 4-éthylthiocarbanilide
- 4-éthyl-4'-méthylthiocarbanilide
- 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide
- 4-méthoxy-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 4-éthoxy-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 2-éthoxy-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 4-isoamyloxy-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 2,4-diméthyl-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 2-phényl-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 4-*n*-butyl-4'-méthylthiocarbanilide
- 4-*n*-butyl-4'-méthoxythiocarbanilide
- 4-*n*-butyl-2'-méthoxythiocarbanilide
- 4-*n*-butyl-4'-éthoxythiocarbanilide
- 4-*n*-butyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide
- N-(4-éthylphényl)-N'- $\alpha$ -naphtylthiourée (II; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)
- N-(4-éthylphényl)-N'- $\beta$ -naphtylthiourée (III; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)
- N-(4-*n*-propylphényl)-N'- $\alpha$ -naphtylthiourée (II; R = *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)
- N-(4-*n*-propylphényl)-N'- $\beta$ -naphtylthiourée (III; R = *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)
- N-(4-*n*-butylphényl)-N'- $\alpha$ -naphtylthiourée (II; R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)
- N-(4-*n*-butylphényl)-N'- $\beta$ -naphtylthiourée (III; R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)

Deux de ces composés, le 4-*n*-butyl-4'-méthylthiocarbanilide et le 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide, présentent une activité tuberculostatique notable à la concentration de  $10^{-6}$  (1  $\gamma$ /ml), le 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide montrant encore une certaine activité à la concentration de  $10^{-7}$  (0,1  $\gamma$ /ml). Une comparaison de l'activité de ce dernier composé avec celle de l'hydrazide isonicotinique sur la souche Brévannes à croissance rapide a été effectuée. La figure 1 représente les courbes de croissance du bacille tuberculeux en présence de 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide, et la figure 2 indique les courbes correspondantes obtenues avec l'hydrazide isonicotinique dans les mêmes conditions. Ces courbes montrent un phénomène intéressant, qui est que l'activité tuberculostatique *in vitro* du 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide, si elle est moins prononcée que celle de l'hydrazide isonicotinique aux fortes concentrations (10  $\gamma$ /ml), devient tout à fait comparable à celle de cette hydrazide aux concentrations plus faibles.

En résumé, dans la série des thiocarbanilides aussi bien que dans la série des N-aryl-N'-naphtylthiourées, il est possible de trouver de nombreux composés possédant une activité tuberculostatique *in vitro* notable.

N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG,  
N. H. NAM, J. M. GAZAVE,  
J. PILLOT et L. SCHEMBRI

Institut du Radium de l'Université de Paris, le 18 octobre 1954.

#### Summary

A number of new diversely substituted thiocarbanilides and N-aryl-N'-naphtylthiourées have been found which display pronounced tuberculostatic activity *in vitro*. One of these compounds, 4-ethyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide, proved to be particularly effective.

#### Canescin, ein mit Reserpin wirkungsgleiches Alkaloid aus *Rauwolfia canescens*

In ihrer 5. Mitteilung über Rauwolfiaalkaloide haben STOLL und HOFMANN<sup>1</sup> erstmals ein neues Alkaloid, das Canescin, beschrieben und für dasselbe die Konstitution des 11-Desmethoxyreserpins vorgeschlagen. Es wurde darauf hingewiesen, dass Canescin ähnliche pharmakologische Eigenschaften aufweist wie das Reserpin. Diese letztere Angabe bezog sich auf Untersuchungsergebnisse aus unserem Laboratorium, und wir möchten dieselben nachstehend noch genauer präzisieren.

Schon die ersten Versuche mit dem neuen Alkaloid zeigten eine unverkennbare Ähnlichkeit seines Wirkungscharakters mit demjenigen des Reserpins<sup>2</sup>. Vor allem bewirkte Canescin bereits in relativ kleinen Dosen eine über viele Stunden anhaltende arterielle Drucksenkung, begleitet von mässiger Bradykardie. So betrug zum Beispiel die Drucksenkung nach 0,15 mg/kg Canescin i.v. im Durchschnitt von 10 Katzen 26% in der ersten, 45% in der zweiten, 58% in der dritten Stunde usw. Das Canescin wurde daher im Dosisbereich zwischen 0,05–0,25 mg/kg i.v. an mehr als 30 Katzen vergleichend

<sup>1</sup> A. STOLL und A. HOFMANN, Mitteilung vom 5. Januar 1955 an den Herausgeber des J. Amer. chem. Soc. 77, 820 (1955). Laut einer Privatmitteilung über einen Vortrag vom 12. Januar 1955 an der Columbia University, New York, wurde 11-Desmethoxyreserpin ebenfalls von SCHLITTLER und Mitarbeitern isoliert.

<sup>2</sup> H. J. BEIN, F. GROSS, J. TRIPOD und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 83, 1007 (1953).

mit Reserpin geprüft, wobei sich eine eindeutige qualitative und quantitative Übereinstimmung der depressorischen und bradykarden Wirksamkeit der beiden Alkaloide ergab. Die durchschnittlich ermittelte Reaktion des Blutdrucks bei Anwendung des einen Alkaloids bewegt sich stets innerhalb der Variationsbreite der Wirkung des anderen Alkaloids. Auch die blutdruckwirksamen Schwellendosen sind im Durchschnitt der Fälle für beide Alkaloide gleich gross. Wie Reserpin hemmt auch das Canescin die pressorische Adrenalinwirkung nicht, sondern steigert sie sogar gelegentlich. Auf die Atmung wirkt Canescin ebenso wie Reserpin deutlich hemmend, was besonders bei narkotisierten Tieren schon nach kleinen Dosen der Fall sein kann. Diese weitgehende pharmakodynamische Identität von Canescin und Reserpin bestätigt sich auch darin, dass die Wirkung beider Alkaloide durch Decerebrierung sowie durch Dekapitierung (Spinaltier) in gleicher Weise beeinflusst wird. Am Spinaltier fehlt die typische Kreislaufwirkung vollständig, während sie beim decerebrierten Tier weitgehend erhalten bleibt.

Nach diesen Ergebnissen konnte es nicht mehr überraschen, dass für das Canescin auch eine verengernde Wirkung auf die Pupille sowie ein allgemein sedativer Effekt nachweisbar sind, wie das in charakteristischer Weise beim Reserpin der Fall ist. In unseren diesbezüglichen Untersuchungen an Mäusen und Hunden lassen sich weder für die miotische noch für die sedative Wirkung signifikante Unterschiede zwischen Canescin und Reserpin finden.

Zusammenfassend ergibt sich also die interessante Tatsache, dass dem Canescin, das heisst dem 11-Desmethoxyreserpin, in jeder Beziehung die Eigenschaften des Reserpins zukommen. Dieser Befund ist nicht zuletzt deshalb von Bedeutung, weil er zeigt, dass gewisse Veränderungen am Reserpinmolekül ohne Verlust der spezifischen Wirksamkeit möglich sind.

A. CERLETTI, H. KONZETT UND M. TAESCHLER

Pharmakologisches Laboratorium der Sandoz AG., Basel,  
den 7. Februar 1955.

### Summary

Canescine or 11-Desmethoxyreserpine, a new alkaloid isolated by STOLL and HOFMANN from *Rauwolfia canescens* has been submitted to a comparative pharmacological study with Reserpine. The circulatory effects obtained with these two alkaloids can practically not be distinguished from each other. Like Reserpine also Canescine exhibits a sedative action and produces pupillary constriction.

## 19-Hydroxylation of $\Delta^4$ -Androstene-3,17-dione and Dehydroepiandrosterone by Bovine Adrenals

Recently, it has been reported<sup>1</sup> that incubations with dehydroepiandrosterone (I) and  $\Delta^4$ -androstene-3,17-dione (II) with bovine adrenal homogenate preparations produced a wide galaxy of conversion products. The most abundant ones have been isolated and characterized as 11- $\beta$ -hydroxyandrostenedione (IV), 6- $\beta$ -hydroxyandrostenedione (V), 6- $\alpha$ -hydroxyandrostenedione (VII), compound VIII tentatively identified as 6- $\alpha$ ,11- $\beta$ -dihydroxyandrostenedione, and  $\Delta^4$ -androstene-

3,11,17-trione (III). Furthermore, compound VI, a substance migrating as a single band in various paper chromatographic systems, has been characterized as follows: the elemental composition corresponded to a monohydroxylated androstenedione ( $C_{19}H_{26}O_3$ ); m.p. 168–170°;  $[\alpha]_D^{25} + 178^\circ \pm 4^\circ$  (c. 0.56 in chloroform);  $M_D + 538$ ;  $\tilde{\nu}_{\text{solid min}}^{25} 3400 \text{ cm}^{-1}$  (O–H),  $1725 \text{ cm}^{-1}$  (pentacyclic C = O),  $1650$  and  $1620 \text{ cm}^{-1}$  (C = O, conjugated) (see Fig. 1);  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 242 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon 4.18$ ), but no end absorption near  $200 \text{ m}\mu$  in oxygen-free absolute ethanol<sup>1</sup>;  $R_{\text{tol}} 2.135 \text{ cm/h}$  visualized e.g. by the purple Zimmermann color characteristic of 17-keto-steroids. These data are compatible with the assumption

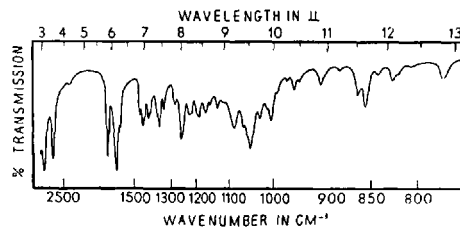


Fig. 1—Infrared spectrum of 19-hydroxyandrostenedione (VI) as solid film on a Perkin-Elmer 12-C spectrometer with a sodium chloride prism.

that during the bioconversion of II to VI the steroid nucleus was not altered, and the immediate problem was therefore to assign the correct position to the newly introduced hydroxyl group. Compound VI was not identical with any of the above isolated and the 11- $\alpha$ -3, 12- $\alpha$ -4, or 16- $\alpha$ -5-monohydroxy- $\Delta^4$ -androstene-3,17-dione. This communication will advance evidence for the elucidation of the structure of compound VI as being 19-hydroxy- $\Delta^4$ -androstene-3,17-dione (see formulae).

Compound VI yielded upon exposure to acetic anhydride and pyridine or phosphoric acid at room temperature a syrupy acetate VIa:

$R_{\text{lig}} 0.7 \text{ cm/h}$ ;  $\tilde{\nu}_{\text{min}}^{\text{CS}_2} 1737 \text{ cm}^{-1}$  (pentacyclic and acetate C = O),  $1680 \text{ cm}^{-1}$  (conjugated C = O),  $1225 \text{ cm}^{-1}$  ("acetate C = O stretch");  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} 239 \text{ m}\mu$ ;  $[\alpha]_D^{25} \sim +185^\circ$  (chloroform).

The specific rotation decreased to  $\sim +130^\circ$  after high vacuum distillation of VIa, whereas the infrared spectrum remained almost identical; this would indicate that during the distillation a small amount of a strongly negative rotating substance was formed. Oxidation of

<sup>1</sup> A. S. MEYER, H. ROSENKRANTZ, and G. PINCUS, Amer. Chem. Soc. 126th Meeting, Abstract p. 53-0, New York, 1954. – The absence of an isolated olefinic bond in compound VI has been kindly confirmed by Dr. R. NORMAN JONES who examined the infrared absorption of the compound in chloroform solution with a Perkin-Elmer double-beam spectrophotometer with a sodium chloride prism (R. N. JONES, P. HUMPHRIES, E. PACKARD, and K. DOBRINER, J. Amer. Chem. Soc. 72, 86 [1950]), and was unable to detect any evidence of an unsaturation other than the  $\Delta^4$ -bond.

<sup>2</sup> The  $R$ -values indicate the mobilities of the substances in the ligroin- and toluene-propylene glycol paper chromatographic system respectively as defined previously (A. S. MEYER, M. HAYANO, M. C. LINDBERG, M. GUT, and O. G. RODGERS, Acta Endocrin. [I. c.]). For compound II for instance a  $R_{\text{lig}} 2.2 \text{ cm/h}$  and for compound IV a  $R_{\text{tol}} 4.0 \text{ cm/h}$  have been determined.

<sup>3</sup> S. H. EPPSTEIN, P. D. MEISTER, H. M. LEIGH, D. H. PETERSON, M. C. MURRAY, L. M. REINEKE, and A. WEINTRAUB, J. Amer. Chem. Soc. 76, 3174 (1954).

<sup>4</sup> CH. MEYSTRE and A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta 32, 1978 (1949).

<sup>5</sup> Dr. JOSEF FRIED, private communication.

<sup>1</sup> A. S. MEYER, M. HAYANO, M. C. LINDBERG, M. GUT, and O. G. RODGERS, Acta Endocrin. 18, 148 (1955).