

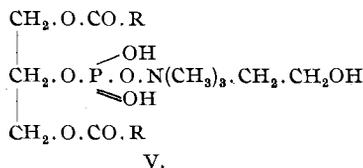
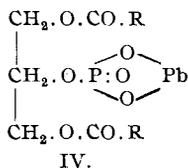
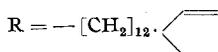
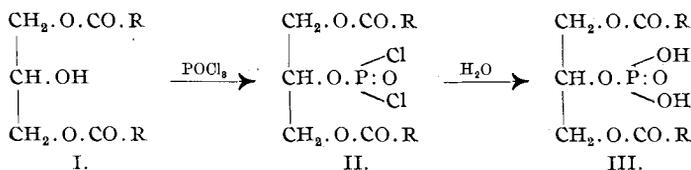
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

70. Jahrg. Nr. 7. — Abteilung B (Abhandlungen), S. 1459–1644 — 7. Juli.

253. Th. Wagner-Jauregg und Herbert Arnold: Darstellung der α , γ -Dichaulmoogroyl-glycerin- β -phosphorsäure.

[Aus d. Chemotherapeut. Forschungsinstitut „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 12. Mai 1937.)

Zur chemotherapeutischen Behandlung der Lepra werden heute allgemein und mit gutem Erfolg die Fettsäuren des Chaulmoograöles, besonders in Form ihrer Benzylester („Antileprol“) angewandt. Emerson, Anderson und Leake¹⁾ prüften die therapeutische Wirkung eines von R. Wrenshall dargestellten Präparates von dichaulmoogroyl- β -glycerinphosphorsäurem Natrium^{1a)} („Chaulphosphat“) bei Rattenlepra und fanden dieses besser verträglich und wirksamer als die üblichen Chaulmoograsäure-Präparate. Über die Synthese und die chemischen Eigenschaften des Chaulphosphates konnten wir in der einschlägigen Literatur keine Angaben finden und arbeiteten deshalb für dessen Darstellung ein Verfahren aus, das wir hier mitteilen.



¹⁾ Proc. Soc. exp. Biol. Med. **31**, 274 [1933].

^{1a)} Wir schlagen vor, die Abkömmlinge des Chaulmoogroylalkohols als Chaulmoogroyl-, die von der Chaulmoograsäure abgeleiteten Substanzen als Chaulmoogroyl-Derivate zu bezeichnen.

Die von Ad. Grün und F. Memmen²⁾ angegebene Methode zur Darstellung von Phosphatidsäuren ungesättigter Fettsäuren ließ sich auch in diesem Fall anwenden: Es wurde das Diglycerid der Chaulmoograsäure, das Dichaulmoogrin (I) mit Phosphoroxychlorid in Pyridin umgesetzt, das gebildete Dichlorid (II) zur Phosphatidsäure (III) hydrolysiert und in Form des neutralen, wasserunlöslichen, in Äther löslichen Bleisalzes (IV) isoliert.

Aus der freien Phosphatidsäure, die bei der Zerlegung des Bleisalzes mit Schwefelwasserstoff oder verdünnter Salzsäure entsteht, stellten wir noch das in Wasser und in Benzol lösliche Natriumsalz und das kristallisierte Cholinsalz dar. Das α, γ -Dichaulmoogrin (I) ließ sich am besten durch Umsetzung der Lösung des Bleisalzes der Chaulmoograsäure in Xylole mit 1,3-Dibrompropanol-(2) in der Siedehitze gewinnen.

Das „Chaulphosphat“ ist eine Substanz, die nicht nur wegen ihrer therapeutischen Eigenschaften, sondern auch im Hinblick auf eine immunologische Fragestellung Interesse erweckt. Es ist ein Phosphatid, das eine Fettsäure enthält, die dem normalen tierischen Organismus fremd ist. Angesichts dieser Tatsache kann man diesen Stoff mit dem aus humanen Tuberkelbazillen isolierten Phosphatid³⁾ vergleichend betrachten. Dieses Tuberkulophosphatid ist das Magnesiumsalz⁴⁾ einer Phosphatidsäure, die als Fettsäurekomponente Phtionsäure enthält. Die Phtionsäure, $C_{26}H_{52}O_2$, ist eine für Tuberkelbazillen spezifische Substanz, die in der übrigen belebten Natur bisher nicht angetroffen wurde. Das Tuberkulophosphatid vermag die Funktion eines Voll-Antigens auszuüben, d. h. es ruft bei parenteraler Verabreichung die Bildung von Antikörpern hervor, ohne daß es notwendig wäre, das Präparat mit Eiweiß kombiniert zu injizieren⁵⁾. Die Eigentümlichkeit des Tuberkulophosphatides, antigene Eigenschaften zu besitzen, wird auf seinen Gehalt an der körperfremden Phtionsäure zurückgeführt. Demnach müßte auch das Chaulphosphat, welches die, dem tierischen Organismus nicht-eigene Chaulmoograsäure enthält, zur Antikörperbildung befähigt sein. Die Untersuchung dieser Frage wurde in Angriff genommen, und es soll darüber von anderer Seite und an anderer Stelle berichtet werden.

Beschreibung der Versuche.

Wir verwendeten für unsere Synthesen ein Gemisch der Fettsäuren des Chaulmoograöles⁶⁾, das neben Chaulmoograsäure, $C_{18}H_{32}O_2$, noch die um 2 C-Atome ärmere homologe Hydnocarpussäure, $C_{16}H_{28}O_2$, enthielt. Dementsprechend stellten die daraus gewonnenen Präparate teilweise gemischte Chaulmoograsäure-Hydnocarpussäure-Derivate dar, deren Analysen am besten auf eine Mischsäure $C_{17}H_{30}O_2$ berechnet werden. Zum Teil reicherte sich bei der weiteren Reinigung die eine der von den beiden Fettsäuren abgeleiteten Verbindungen an.

Chaulmoograsäures Natrium: Man löst 8.2 g Natrium in der ausreichenden Menge trockenem Alkohol und läßt unter gutem Schütteln 100 g

²⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 608074 vom 9. 7. 1932 (F. Hoffmann-La Roche & Co. A.-G.).

³⁾ R. J. Anderson, *Physicol. Rev.* **12**, 166 [1932]; E. Chargaff, *Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmeth.*, Abt. XII, Teil 2, Heft 2 [1933].

⁴⁾ K. Bloch, *Ztschr. physiol. Chem.* **244**, 1 [1936]; *Biochem. Ztschr.* **285**, 372 [1936]. Das Magnesium entstammt offenbar dem Magnesiumgehalt der Nährflüssigkeit.

⁵⁾ Literaturangaben bei P. Kallós u. L. Kallós-Deffner, *Zbl. ges. Tuberkulose-Forschung* **42**, 1 [1935], sowie F. Roulet u. K. Bloch, *Virchows Archiv* **298**, 311 [1936].

⁶⁾ Für die Überlassung dieses Ausgangsmaterials sind wir der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werke Höchst a. M. und Elberfeld, zu Dank verpflichtet.

frisch destillierte Chaulmoograsäure, in wenig Alkohol gelöst, zu der Alkoholat-Lösung tropfen. Dabei fällt das Natriumsalz voluminös aus. Es wird auf der Nutsche abgesaugt, auf Ton abgepreßt und im Vakuumexsiccator über P_2O_5 bis zur staubfeinen Konsistenz getrocknet. Schmp. 225° , Sintern ab 210° .

Chaulmoograsaures Blei: Eine Lösung von 100 g Chaulmoograsäure in 250 ccm Alkohol wird mit verd. KOH neutralisiert und nach dem Verdünnen mit Wasser auf das doppelte Volumen in einen Überschub von 20-proz. Bleiacetat-Lösung gegossen. Dabei fällt das Bleichaulmoograt als weiße, körnige Masse aus. Nach dem Absaugen wird es auf Ton im Vak. über P_2O_5 getrocknet. Schmp. $62-63^{\circ}$.

α, γ -Dichaulmoogrin (I).

1) Aus Natriumchaulmoograt: In einem mit Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben werden 85 g gut getrocknetes Natriumchaulmoograt in 300 ccm trockenem Xylol bei 125° Innentemperatur gut verrührt und dazu 32.5 g α, γ -Dibromhydrin getropft. Nach wenigen Minuten geht dabei das Natriumsalz in Lösung, und Natriumbromid scheidet sich aus. Nach 30-stdg. Rühren und Erhitzen auf 125° wird der Kolbeninhalt erkalten gelassen, auf das doppelte Volumen mit Wasser verdünnt, mit Äther versetzt und die äther. Lösung 3-mal mit verd. KOH gut ausgeschüttelt. Nach dem Waschen des Äthers mit verd. Schwefelsäure und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 hinterbleibt beim Verdampfen des Lösungsmittels im Vak. das Reaktionsprodukt als wachsartige Masse. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man ein weißes Pulver vom Schmp. $47-48^{\circ}$. Ausb. 8 g.

$C_{37}H_{64}O_5$ (1 At. Chaulmoograsäure + 1 At. Hydnocarpussäure).

Ber. C 75.44, H 10.96. Gef. C 75.46, 75.54, H 10.82, 10.82.

2) Aus Bleichaulmoograt: Unter den gleichen Versuchsbedingungen wie bei der Darstellung aus Na-Chaulmoograt läßt man 56.5 g Bleisalz, in siedendem Xylol gelöst, mit 16.3 g α, γ -Dibromhydrin reagieren. Die Xylol-Lösung wird vom Bleibromid abfiltriert, mit Äther auf das doppelte Volumen verdünnt und dann mit verd. Essigsäure so lange ausgeschüttelt, bis sowohl die Äther-Xylol-Lösung, als auch das essigsäure Waschwasser keine Blei-Ionenreaktion mehr zeigen. Dann wird die nicht umgesetzte Chaulmoograsäure mit verd. KOH ausgeschüttelt. Die mit verd. Säure und Wasser gewaschene Äther-Xylol-Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet. Ausb. 10 g Dichaulmoogrin (22% d. Th.).

α, γ -Dichaulmoogroyl- β -glycerin-phosphorsäure (III).

5 g Dichaulmoogrin werden unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit mit 2.9 g Phosphoroxchlorid (2 Mol.) und 2.9 g trockenem Pyridin unter Eiskühlung gut verrührt. Nach 1 Stde. läßt man das Reaktionsgemisch noch $\frac{1}{4}$ Stde. bei Zimmertemperatur stehen. Dann fügt man etwa 50 ccm Äther hinzu und zersetzt mit Eis. Der wäßrige Anteil wird vom ätherischen abgetrennt und verworfen. Die Äther-Lösung wird nun durch wiederholtes Schütteln mit Wasser bis zur kongo-neutralen Reaktion gewaschen. Beim Verdunsten der Ätherlösung im Vak. bleibt die freie Phosphatidsäure als sirupöses Öl zurück.

Bleisalz (IV): Die äther. Lösung der Säure wird mit 10-proz. Bleiacetat-Lösung, der einige Tropfen Eisessig zugesetzt sind, gut durchgeschüttelt. Nach dem Waschen mit Wasser, kurzem Trocknen über Na_2SO_4 wird die äther. Lösung im Vak. auf ein kleines Vol. eingengt. Bei Zugabe eines Überschusses von trockenem Alkohol fällt das Bleisalz aus. Man läßt über Nacht im Eisschrank stehen, filtriert ab, preßt die weiße Masse auf Ton und trocknet im Vak.-Exsiccator über P_2O_5 . Sintert bei 155° , schmilzt bei 175° . Ausb. 3.5 g Bleisalz aus 5 g Dichaulmoogrin.

$\text{C}_{30}\text{H}_{67}\text{O}_8\text{PPb}$ (901.7). Ber. C 51.90, H 7.48, P 3.44.
Gef. „ 52.20, 52.32, „ 7.62, 7.63, „ 3.72.

Cholinsalz (V): Es werden 2 g Bleisalz in der ausreichenden Menge Äther gelöst. Zur Entfernung des Bleis wird die Äther-Lösung solange mit 1-proz. HCl geschüttelt, bis der Nachweis von Blei-Ionen im wäßrig-sauren Anteil mit Schwefelwasserstoff negativ ausfällt. Nach dem Waschen mit Wasser wird die Äther-Lösung im Vak. auf etwa 30 ccm eingengt. Nun wird eine Lösung von 0.38 g Cholinbicarbonat in 10 ccm Alkohol zugesetzt und im Vak. weiter eingengt. Dabei kommt es zur Abscheidung des Cholin-salzes. Man engt zur Trockne ein und löst den Rückstand in wenig Aceton. Nach 3-maligem Umkrystallisieren liegt das Salz als schwach gelbliches Pulver vor. Beim langsamen Erkalten der Aceton-Lösung kommt es in büschel-artig zusammengelagerten Nadeln heraus. Nach dem Trocknen im Vak.-Exsiccator über Ätzkali beginnt es bei 60° zu sintern und schmilzt bei 160° bis 165° .

$\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{O}_9\text{NP}$ (1 Atom Chaulmoograsäure + 1 Atom Hydnocarpussäure).
Ber. N 1.81. Gef. N 1.86.

Natriumsalz: Man setzt die Phosphatidsäure aus ihrem Bleisalz in Freiheit, indem man die äther. Lösung des letzteren mit 1-proz. Salzsäure so lange schüttelt, bis im wäßrig-sauren Anteil keine Blei-Ionen mehr nachweisbar sind. Hierauf wird die Äther-Lösung mit Wasser bis zur Entfernung der Salzsäure gewaschen. Die abgetrennte äther. Phosphatidsäure-Lösung wird im Vak. bei 35° auf ein kleines Vol. eingengt und dann vorsichtig mit $n/2$ -NaOH bis zur neutralen Lackmus-Reaktion versetzt. Dabei entsteht eine Emulsion, die man unter Zusatz einiger Tropfen Octylalkohol im Vak. bei 30° zur Trockne eindampft. Der Rückstand wird mit trockenem Benzol gut verrieben, wobei die Hauptmenge in Lösung geht. Nach dem Filtrieren fällt das Natriumsalz bei Zusatz eines Überschusses trockenem Acetons flockig, weiß aus. Durch wiederholtes Umfällen aus Benzol-Aceton kann das Natriumsalz als weiße, pulvrige Masse vom Schmp. 149 — 150° gewonnen werden. Es löst sich mit schwach alkalischer Reaktion kolloidal in Wasser und ergibt bei Zugabe weder von verd. Säure noch von verd. Lauge eine Fällung. Beim Schütteln der wäßrigen Lösung ist lang anhaltende Schaumbildung zu beobachten.

$\text{C}_{37}\text{H}_{83}\text{O}_8\text{PNa}_2$ (712.7; 1 Atom Chaulmoograsäure + 1 Atom Hydnocarpussäure).
Ber. P 4.27, Na 6.34. Gef. P 4.51, 4.49, Na 6.32, 6.46.