

gießen in Wasser wurde ammoniakalisch gemacht und der Niederschlag abfiltriert. Das Filter wurde im Vak. getrocknet und mit Aceton extrahiert; beim Einengen des Acetons kristallisierte das Acetylprodukt in feinen Nadeln. Ausbeute nach 2-maligem Umlösen aus Aceton 45 mg vom Schmp. 181—183° (unkorr.). Die Rosenheim-Reaktion ist stark positiv.

3.685, 3.000 mg Sbst.: 10.69, 8.68 mg CO₂, 3.35, 2.70 mg H₂O.

C₂₉H₄₅O₂N. Ber. C 79.20, H 10.32. Gef. C 79.11, 78.91, H 10.17, 10.07.

5) Einwirkung von Maleinsäure-anhydrid auf Δ^{3,5}-Solatubien.

2 g Δ^{3,5}-Solatubien und 1 g Maleinsäure-anhydrid wurden in etwa 10 ccm Xylol im Bombenrohr 8 Stdn. auf 135° erhitzt; der Rohrinhalt wurde nach dem Abkühlen auf dem Wasserbade im Vak. eingedampft. Die zähflüssige Masse wurde dann 4 Stdn. mit methylalkohol. Kalilauge verseift, im Vak. eingedampft und in viel Wasser gegossen. Die Suspension wurde im Schacherl extrahiert und dabei aus der Ätherlösung 270 mg Ausgangsmaterial wiedergewonnen; der unlösliche Teil wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Die freie Säure wurde durch Erwärmen mit Essigsäure bereitet und mehrmals über das Natriumsalz gereinigt. Zuletzt blieb ein nur noch schwach gelblich gefärbtes Pulver, das trotz aller Bemühungen nicht kristallin zu erhalten war.

6) Versuch der Hydrierung von Δ^{3,5}-Solatubien mit Natrium und Amylalkohol.

Zu der Lösung von 2 g Natrium in 10 ccm siedendem Amylalkohol wurden im Verlauf von 3 Stdn. auf dem Sandbade eine Lösung von 410 mg Solatubien in 70 ccm Amylalkohol zugetropft. Nachdem etwa $\frac{2}{3}$ der Lösung zugetropft waren, wurden noch 1.5 g Natrium eingetragen. Nach der Vereinigung beider Lösungen wurde noch 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Amyl durch Wasserdampfdestillation zerstört und der Amylalkohol übergetrieben. Dabei schied sich ein kristalliner, leicht gelb gefärbter Niederschlag ab, der abgesaugt und getrocknet 400 mg wog. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Chloroform und Methanol wurden kleine weiße Nadeln vom Schmp. 172° erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit reinem Δ^{3,5}-Solatubien zeigte keine Depression.

Wenige mg mit Trichloressigsäure übergossen, zeigen eine blutrote Färbung.

3.760, 3.795 mg Sbst.: 11.76, 11.86 mg CO₂, 3.56, 3.65 mg H₂O. — 4.220, 4.280 mg Sbst.: 0.142 ccm N₂ (20°, 761 mm), 0.143 ccm N₂ (20°, 758 mm).

C₂₇H₄₁N. Ber. C 85.41, H 10.90, N 3.69.

Gef. „ 85.30, 85.23, „ 10.59, 10.76, „ 3.92, 3.88.

25.138 mg Sbst. in 5 ccm Chloroform (*l* = 5 ccm): α: —0.69; [α]_D²⁵: —274.5°.

39.244 mg Sbst. in 5 ccm Chloroform (*l* = 5 ccm): α: —0.73°, [α]_D¹⁹: —186°.

36. Karl Burschkies: Über einige ungesättigte Ester der Chaulmoograsäure.

[Aus d. Chemotherapeut. Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus, Frankfurt a. Main.]
(Eingegangen am 15. Dezember 1937.)

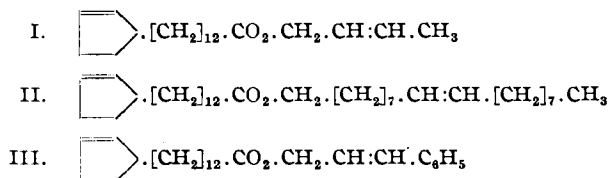
In den letzten Jahrzehnten hat sich gezeigt, daß die als unheilbar angesehene Lepra durch Öle beeinflußt und auch geheilt wird, die von Früchten der Flacourtiaceen stammen, die in Indien, Indochina und dem Malaiischen Archipel sowie am Amazonas und in Westafrika zu finden sind. F. B. Power und F. H. Gornall¹⁾, die dieses Öl, Chaulmoograöl genannt, auf seine chemische Zusammensetzung untersuchten, isolierten daraus neben zahlreichen

¹⁾ Journ. chem. Soc. London 85, 846, 838 [1904].

acyclischen normalen Fettsäuren, wie Palmitin-, Stearin-, Laurin- und Myristinsäure, zwei ungesättigte Cyclofettsäuren, die Chaulmoogra- und die Hydnocarpussäure, die dann Gegenstand zahlreicher Untersuchungen wurden. Da die therapeutische Wirkung des Chaulmoograöls bei Lepra lediglich diesen beiden ungesättigten Cyclofettsäuren zuzuschreiben ist, wurden von zahlreichen Forschern, wie F. B. Power und F. H. Gornall¹⁾, G. A. Perkins²⁾, West c. s.³⁾, R. Adams⁴⁾, F. Hoffmann La-Roche⁵⁾, der I.-G. Farbenindustrie⁶⁾ sowie der Welcome Foundation Ltd.⁷⁾, Ester der Chaulmoograsäure und der Hydnocarpussäure dargestellt, von denen neben dem Äthylester der Benzylester als „Antileprol“ zur Behandlung der Lepra mit gutem Erfolg angewandt wird. Die Erkenntnis Schöbls, wonach neben dem fünfgliedrigen Kohlenstoffring die in ihm enthaltene Doppelbindung für die therapeutische Wirksamkeit der Chaulmoogra-Fettsäuren maßgebend ist, gab mir Veranlassung, an Stelle gesättigter Chaulmoograsäure-ester solche ungesättigter Natur herzustellen, um so die therapeutische Wirksamkeit der Chaulmoograöl-Behandlung zu steigern.

Als Ausgangsmaterial diente das frisch destillierte Chlorid der Fettsäuren des Chaulmoograöls. Es wurde in Anlehnung an die Angaben von C. Naegeli⁸⁾ aus einem Gemisch der Fettsäuren des Chaulmoograöls und Phosphortrichlorid hergestellt und mit ungesättigten aliphatischen und aromatischen Alkoholen bei Zimmertemperatur oder mäßig erhöhter Temperatur zur Reaktion gebracht, wobei unter lebhafter Chlorwasserstoff-Entwicklung die ungesättigten Ester entstanden. Durch ständiges Durchleiten eines lebhaften Stickstoffstromes durch das Reaktionsgemisch konnte der Chlorwasserstoff entfernt und so die Bildung halogenhaltiger Ester vermieden werden.

Aus Chaulmoograsäurechlorid und Crotylalkohol entstand der Chaulmoograsäure-crotylester (I), während der Oleinester (II) sowie der Cinnamylester (III) aus den entsprechenden Alkoholen gewonnen wurde.



Die höher molekularen ungesättigten Ester ließen sich auch aus der Chaulmoograsäure selbst herstellen. Die frisch destillierte Cyclofettsäure wurde mit ungesättigten Alkoholen wie Geraniol, Citronellol und Linalool 12 bis 15 Stdn. in Stickstoff-Atmosphäre bei gewöhnlichem oder auch vermindertem Druck auf höhere Temperatur erhitzt, wobei unter Wasseraustritt Chaulmoograsäure-geraniol-, -citronellol- und -linalool-ester entstanden.

²⁾ Philippine Journ. Science **24**, 621 [1924].

³⁾ P. Herrera-Batteke u. A. P. West, Philippine Journ. Science **31**, 161 [1926]. West c. s., Philippine Journ. Science **40**, 493, 485 [1929]; **43**, 409 [1931].

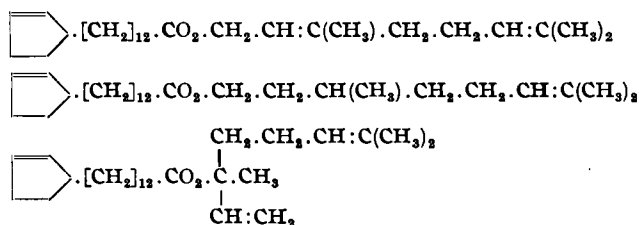
⁴⁾ Journ. Pharm. **45**, 121 [1932].

⁵⁾ Schweiz. Pat. 139326 [1930].

⁶⁾ Engl. Pat. 311236 [1929] (C. 1930 II, 2672) u. Dtsch. Reichs-Pat. 529811 [1931] (C. 1931 II, 1718).

⁷⁾ Engl. Pat. 369062 [1932] (C. 1932 II, 1199).

⁸⁾ C. Naegeli u. Ester Vogt-Markus, Helv. chim. Acta **15**, 65 [1932].



Die so gewonnenen ungesättigten Ester der Chaulmoograsäure stellen fast farblose ölige Flüssigkeiten von charakteristischem Geruch dar. Sie lassen sich nur im Hochvakuum unzersetzt destillieren und werden beim Aufbewahren im Eisschrank allmählich fest. Im Tierversuch zeichnen sie sich gegenüber den bekannten gesättigten Chaulmoograsäure-estern wie Äthyl- oder Benzylester durch bessere Verträglichkeit aus.

Beschreibung der Versuche.

Chaulmoograsäurechlorid: 53 g frisch destillierte Chaulmoograsäure wurden mit 55 g Phosphortrichlorid während 1 Stde. auf 80° erhitzt. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht im Eisschrank stehen. Das entstandene Säurechlorid wurde durch Abgießen von der ausgefallenen phosphorigen Säure getrennt und zwecks Reinigung in 1 l Petroläther eingetragen. Das überschüssige Chlorierungsmittel wurde mit dem Petroläther durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, das zurückgebliebene rohe Chaulmoograsäurechlorid erneut in Petroläther eingetragen und so weiter gereinigt. Nach dem Entfernen des Petroläthers wurde es im Hochvakuum wiederholt destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0,1} 170°.

Chaulmoograsäure-crotylester: 29.8 g frisch destilliertes Chaulmoograsäurechlorid wurden mit 7.2 g Crotylalkohol unter ständigem Durchleiten eines Stickstoffstromes zur Reaktion gebracht. Nachdem die Chlorwasserstoff-Entwicklung beendet war, wurde das Reaktionsgemisch noch kurze Zeit auf 60° erhitzt. Es wurde in Äther aufgenommen, wiederholt mit 4-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, die ätherische Lösung angesäuert, mit Wasser erschöpfend gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Chaulmoograsäure-crotylester im Hochvakuum bei 0.05 mm fraktioniert destilliert. Er bildet ein farbloses Öl, das bei 168—170° übergeht. n_D^{20} 1.4682.

26.37 mg Stbst.: 75.95 mg CO₂, 27.04 mg H₂O.

C₂₂H₃₈O₂ (334.30). Ber. C 78.97, H 11.46. Gef. C 78.55, H 11.47.

Chaulmoograsäure-oleinester: 29.8 g frisch destilliertes Chaulmoograsäurechlorid wurden mit 26.8 g Oleinalkohol unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstromes umgesetzt. Nachdem die Chlorwasserstoff-Entwicklung beendet, wurde das Reaktionsgemisch noch kurze Zeit auf 60° erhitzt, in Äther aufgenommen, mit 4-proz. Kalilauge geschüttelt, die ätherische Lösung angesäuert, mit Wasser wiederholt gewaschen und getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert, der zurückgebliebene Chaulmoograsäure-oleinester im Hochvakuum destilliert.

56 g frisch destillierte Chaulmoograsäure wurden mit 53.6 g frisch destilliertem Oleinalkohol in Stickstoff-Atmosphäre 8 Stdn. auf 190—200° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und mit 8-proz. Kalilauge erschöpfend ausgeschüttelt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte

wie oben angegeben. Chaulmoograsäure-oleinester stellt ein farbloses Öl dar, das im Eisschrank allmählich erstarrt. $\text{Sdp}_{0.03}$ 260—270°.

28.81, 28.86 mg Sbst.: 85.95, 85.98 mg CO_2 , 31.93, 32.24 mg H_2O .

$\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_2$ (530.52). Ber. C 81.43, H 12.54.

Gef. „, 81.37, 81.25, „, 12.40, 12.50.

Chaulmoograsäure-cinnamylester: 29.8 g Chaulmoograsäurechlorid wurden mit 13.4 g Styron in Stickstoff-Atmosphäre zum Chaulmoograsäure-cinnamylester umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit 4-proz. Kalilauge gewaschen, die ätherische Lösung angesäuert mit Wasser behandelt und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert, der Ester im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

56 g frisch destillierte Chaulmoograsäure wurden mit 27 g Zimt-alkohol in Stickstoff-Atmosphäre 12 Stdn. auf 180° erhitzt. Unter Wasser-austritt trat bereits nach 2 Stdn. Veresterung ein. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther gelöst und, wie oben angegeben, weiter verarbeitet. Fast farbloses Öl vom $\text{Sdp}_{0.05}$ 210—220°.

n_D^{20} 1.5200.

3.685, 3.761 mg Sbst.: 11.085, 11.280 mg CO_2 , 3.395, 3.410 mg H_2O .

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_2$ (396.32). Ber. C 81.76, H 10.17.

Gef. „, 82.03, 81.77, „, 10.30, 10.15.

Chaulmoograsäure-geraniölester: 28 g frisch destillierte Chaulmoograsäure wurden mit 15.4 g Geraniol 12 Stdn. in Stickstoff-Atmosphäre auf 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann bei 0.1 mm fraktioniert destilliert. Das zwischen 220—240° Übergegangene wurde in Äther aufgenommen und mit 4-proz. Kalilauge geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, erschöpfend mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abgetrennt und der Chaulmoograsäure-geraniölester im Hochvakuum wiederholt destilliert. $\text{Sdp}_{0.1}$ 236—240°. n_D^{20} 1.4950.

30.6 mg Sbst.: 90.90 mg CO_2 , 31.25 mg H_2O . — 29.1 mg Sbst.: 86.3 mg CO_2 , 29.75 mg H_2O .

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_2$ (416.38). Ber. C 80.70, H 11.62. Gef. C 81.01, 80.90, H 11.40, 11.44.

Chaulmoograsäure-citronellolester: 56 g frisch destillierte Chaulmoograsäure wurden mit 31.2 g *d,l*-Citronellol bei 12—13 mm 12 Stdn. auf 130° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei 0.1 mm fraktioniert destilliert. Dabei ging zwischen 210 und 240° der Chaulmoograsäure-citronellolester über. Er wurde wiederholt im Hochvakuum destilliert. Fast farbloses Öl vom $\text{Sdp}_{0.01}$ 205—210°. n_D^{26} 1.4692.

34.55, 29.06 mg Sbst.: 102.7, 85.45 mg CO_2 , 37.7, 31.22 mg H_2O .

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_2$ (418.40). Ber. C 80.31, H 12.04. Gef. C 80.39, 80.20, H 12.22, 12.02.

Chaulmoograsäure-linaloolester: 56 g Chaulmoograsäure wurden mit 30.8 g *d*-Linalool 20 Stdn. in Stickstoff-Atmosphäre auf 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther gelöst, mit 8-proz. Kalilauge geschüttelt, die ätherische Lösung angesäuert mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert, der zurückgebliebene Chaulmoograsäure-linaloolester im Hochvakuum wiederholt destilliert. Schwach gelbes Öl vom $\text{Sdp}_{0.02}$ 200—210°. n_D^{20} 1.4821.

28.25, 30.08 mg Sbst.: 83.42, 88.80 mg CO_2 , 29.0, 31.05 mg H_2O .

$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (416.38). Ber. C 80.69, H 11.62. Gef. C 80.54, 80.51, H 11.49, 11.55.