

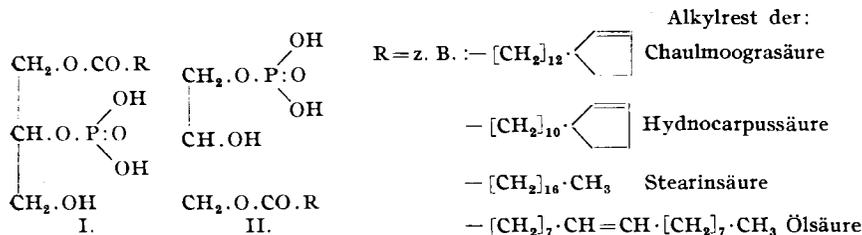
249. Herbert Arnold: Synthetische Phosphatidsäuren, II. Mitteil.¹⁾: Darstellung mono-fettsacylierter Glycerinphosphorsäuren.

[Aus d. chem. Abteil. d. Chemotherapeut. Forschungs-Instituts „Georg-Speyer-Haus“,
Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 8. Juni 1938.)

Die meisten der in der Chemotherapie der Lepra heute zur Anwendung kommenden Chaulmoograsäurepräparate stellen wasserunlösliche Ester der Säure dar, von denen der unter dem Namen „Antileprol“ eingeführte Benzylester wohl der bekannteste ist. Amerikanische Autoren²⁾ haben auf die bessere Verträglichkeit und stärkere therapeutische Wirkung des wasserlöslichen „Chaulphosphates“, eines Gemisches von Phosphatidsäuren der Chaulmoograsäure, hingewiesen. Die Synthese dieses Produktes erfolgt nach den Angaben der amerikanischen Patentliteratur³⁾ entweder durch Einwirkung von Chaulmoograsäure auf α - oder β -Glycerin-monophosphorsäure, α , β - bzw. α , γ -Glycerin-diphosphorsäure oder deren Natriumsalze in Gegenwart überschüssiger konzentrierter Phosphorsäure, oder durch Phosphorylierung der Mono- bzw. Difettsäureester des Glycerins mit Phosphorpentoxyd. Wie aus dem Versuchsteil ersichtlich ist, scheinen diese Reaktionen zu wenig einheitlichen Produkten zu führen.

Es wurde gefunden, daß sich α - oder β -glycerinphosphorsaures Natrium in benzolischer Suspension durch Einwirkung einer benzolischen Lösung von Fettsäurechloriden acylieren läßt. Man erhält dabei vorwiegend monoacylierte Phosphatidsäure der Form I bzw. II:



Die Reaktion wird in der Weise vorgenommen, daß man das Säurechlorid auf eine Suspension des wasserfreien glycerinphosphorsauren Natriumsalzes in trockenem Benzol in Gegenwart von Pyridin als Säurebindungsmittel einwirken läßt. Bei mäßig erhöhter Temperatur wird das Reaktionsgemisch mit Hilfe eines Rührwerkes 48—60 Stdn. gut durchmischt. Bei der Aufarbeitung ist der Empfindlichkeit der Reaktionsprodukte gegen hydrolytische Einflüsse wie zu hohe Temperaturen und extreme p_{H} -Bereiche Rechnung zu tragen. Durch die Löslichkeit in Benzol lassen sich die Natriumsalze der Phosphatidsäuren von denen der aus dem Überschuß der angewandten Säurechloride stammenden Fettsäuren gut abtrennen. Eine weitere Reinigung ist über die benzol- oder ätherlöslichen Bleisalze möglich.

Die Dinatriumsalze der monoacylierten Chaulmoograsäure- bzw. Hydnocarpussäure-phosphatidsäuren sind ziemlich stark hygroskopisch und sehr

¹⁾ I. Mitteil.: Th. Wagner-Jauregg u. H. Arnold, B. 70, 1459 [1937].

²⁾ Emmerson, Anderson u. Leake, Proceed. Soc. exper. Biol. Med. 31, 274 [1933].

³⁾ Amer. Pat. 2009988 (30. Juli 1935).

leicht, mit alkalischem p_H , klar in Wasser löslich. Die Lösungen schäumen stark. Die freien Monochaulmoogroyl-glycerinphosphorsäuren sind sehr unbeständig. Beim Versuch, sie mit verdünnter Salzsäure aus den wäßrigen Lösungen der Natriumsalze in Freiheit zu setzen, kommt es teilweise zu einer Abspaltung des Chaulmoograsäurerestes.

Bei Anwendung von mehr als einem Mol. des Säurechlorides bei der Acylierung entstehen Gemische der mono- und diacylierten Formen. Weitere bereits in Angriff genommene Untersuchungen werden zeigen, ob es möglich ist, auf diesem Wege unter gewissen Veränderungen der Bedingungen zu den reinen diacylierten Produkten zu kommen.

Bringt man an Stelle von Chaulmoograsäurechlorid die Säurechloride der Stearin- bzw. Ölsäure in angegebener Weise zur Reaktion, so erhält man die monostearoyl- und monooleoyl-glycerinphosphorsäuren Natriumsalze.

Nach Mitteilungen von I. Kabashima⁴⁾, die im Verlaufe dieser Untersuchung erschienen, soll die Acylierung der Glycerinphosphorsäure auch in wäßrigem Medium möglich sein: es wird in diesen Arbeiten, allerdings ohne Angaben von Mengenverhältnissen und Ausbeute, die Darstellung von Di-palmitoyl- β -glycerinphosphorsäure und Di-stearoyl- α -glycerinphosphorsäure durch Einwirkung von Palmitin- bzw. Stearinsäurechlorid auf eine wäßrige Lösung von β - bzw. α -glycerinphosphorsäurem Barium unter Eiskühlung beschrieben. Zu einer α -Palmitoyl- α' -glycerinphosphorsäure gelangte der genannte Autor durch Phosphorylierung von α -Monopalmitin mit $POCl_3$ in Chinolin-Chloroform-Lösung.

Tafel 1 enthält eine Zusammenstellung der Schmelzpunkte und Löslichkeiten der Di-natrium- und der neutralen Bleisalze fettacylierter Glycerinphosphorsäuren.

Tafel 1.

	Natriumsalze		Bleisalze	
	Schmelzpunkt	Löslichkeit in organ. Lösungsmitteln	Schmelzpunkt	Löslichkeit in organ. Lösungsmitteln
Mono-hydrocarpoyl- β -glycerinphosphorsäure	—	lösl. in warmem Benzol oder in Methanol	schmilzt nicht, verkohlt über 300°	unlös. in Äther, schwer lös. in Benzol
Mono-chaulmoogroyl- α -glycerinphosphorsäure	200—250° unter Zers.	lösl. in Benzol und Alkohol oder Methanol	Zers.-Pkt. 190—210°	lösl. in feuchtem Äther
Di-chaulmoogroyl- β -glycerinphosphorsäure	149—150°	lösl. in Benzol	sintert bei 155°, schmilzt bei 175°	lösl. in feuchtem Äther
Mono-stearoyl- β -glycerinphosphorsäure	165—170°	lösl. in heißem Benzol	sintert bei 184°, schmilzt bei 204°	unlös. in Äther, lös. in Benzol
Mono-oleoyl- β -glycerinphosphorsäure	180—185°	lösl. in kaltem Benzol	—	unlös. in Äther, lös. in Benzol

⁴⁾ B. 71, 78, 1071, 1073 [1938].

Beschreibung der Versuche.

Tafel 2 zeigt eine Gegenüberstellung der Eigenschaften und analytischen Daten eines Präparates von „Chaulphosphate, for experimental use“ der Firma Eli Lilly and Company, Indianapolis, U. S. A., und des nach Th. Wagner-Jauregg und H. Arnold¹⁾ dargestellten Chaulmoogroyl-hydnocarpoyl- β -glycerinphosphorsäuren Natriums sowie des im folgenden beschriebenen Mono-hydnocarpoyl- β -glycerinphosphorsäuren Natriums.

Tafel 2.

	„Chaulphosphate“ Eli Lilly and Comp.	Nach eigener Vorschrift dargestellt Chaulmoogroyl- hydnocarpoyl- β -glycerinphosphor- saurer Natrium	Mono-hydnocarpoyl- β -glycerinphosphor- saurer Natrium
Schmelzpunkt	schmilzt nicht	149—150°	schmilzt nicht
Löslichkeit in Benzol .	unlöslich	leicht löslich	löslich
Phosphorbestimmung	gefunden:	gefunden:	gefunden:
Anorgan. P	1.73 %	0.13 %	0.0 %
Leicht hydrolyt. ab- spaltb. P ($n/1$ -HCl, 7 Min., 100°)	5.20 %	0.13 %	0.0 %
Gesamtphosphor	6.76 %	4.87 % (ber. 4.35 %) $C_{37}H_{43}O_8PNa_2$ *) (712.7)	6.69 % (ber. 6.89 %) $C_{18}H_{33}O_7PNa_2$ (450.2)
	gef. Na 28.82—24.76 %	gef. Na 6.32/6.46 %	ber. Na 10.22 %
	gef. C 16.14 %	ber. Na 6.34 %	ber. C 50.70 %
	gef. H 3.64 %	ber. C 61.40 %	ber. H 7.38 %
		ber. H 8.70 %	

*) Die Summenformel ist für das Dinatriumsalz der α -Chaulmoogroyl- γ -hydno-
carpoyl- β -glycerinphosphorsäure berechnet.

Tafel 2 läßt die völlige Verschiedenheit des amerikanischen und des nach eigener Vorschrift dargestellten Chaulphosphates erkennen. Das amerikanische Produkt ist keine einheitliche Verbindung, sondern ein Gemisch organischer Substanz und großer Mengen anorganischer Bestandteile. Das uns zur Untersuchung überlassene Präparat enthielt außer anorganischem Phosphat und Pyrophosphat (oder Metaphosphat) auch noch Natriumcarbonat (von der Neutralisation der freien Phosphatidsäure herrührend).

Die Darstellung der Chloride der Chaulmoograsäure bzw. Hydno-
carpussäure erfolgte entsprechend den Angaben von Th. Wagner-Jauregg
und K. Reinemund⁵⁾ mit PCl_3 . Als Ausgangsmaterial diente das „Gemisch
der Fettsäuren des Chaulmoograöls“, das in dankenswerter Weise von der
I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, zur Verfügung gestellt wurde.
Dieses Produkt enthält außer Chaulmoograsäure auch Hydnocarpus-
säure.

⁵⁾ Journ. prakt. Chem. 150, 250 [1938].

Mono-hydnocarpoyl- β -glycerinphosphorsaures Natrium.

Einer Suspension von 10 g wasserfreiem β -glycerinphosphorsäuren Natrium (Firma: Dr. Fränkel und Dr. Landau) in 160 ccm trockenem Benzol werden 11 g trocknes Pyridin (3 Mol.) und unter gutem Durchrühren 16.6 g (1.2 Mol.) Hydnocarpussäurechlorid in 40 ccm Benzol zugesetzt. Dann wird unter dauerndem Rühren 48 Stdn. auf 70—80° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird zentrifugiert und die klare Benzol-Lösung im Vak. bei 40° zur Trockne eingedampft. Der Rückstand erstarrt beim Erkalten zu einer glasigen Masse. Er wird mit etwa 300 ccm Wasser zu einer Emulsion geschüttelt, deren p_H man durch Hinzufügen von 2-n. NaOH auf 7.3—7.5 einstellt. Unter Anwendung eines mit Tropfenfänger versehenen Destillier-Aufsatzes wird die wäßrige Lösung im Vak. bei 45° zur Trockne gebracht. Das dabei auftretende Schäumen kann durch Zusatz einiger Tropfen Octylalkohol gedämmt werden. Der Rückstand, eine weiße Masse, wird mit Aceton gut verrieben und abgesaugt. Nach dem Abpressen auf Ton und Trocknen an der Luft wird das Rohprodukt mit warmem Benzol behandelt, wobei der größte Teil mit gelblicher Farbe in Lösung geht. Es wird durch ein Faltenfilter filtriert und das klare Filtrat mit der 10-fachen Menge Aceton versetzt. Dabei fällt das Natriumsalz der Phosphatidsäure als weißer sich rasch absetzender Niederschlag aus. Nach dem Zentrifugieren und Trocknen im Vak.-Exsiccator stellt das Natriumsalz eine leicht pulverisierbare, schwach gelbliche Masse dar, die zwischen 140° und 240° unter teilweiser Zersetzung sintert. Mit dem Trocknen verliert das Produkt seine Benzol-Löslichkeit. Die weitere Reinigung läßt sich durch Lösen in Methanol, Filtrieren und Fällen mit viel Aceton durchführen.

Der in Benzol unlösliche Anteil der Reaktionsmasse stellt ein Gemisch von monoacetyliertem Produkt und chaulmoograsaurem Natrium dar. Durch wiederholtes Umfällen aus Methanol-Aceton läßt sich das phosphatidsäure Natrium infolge seiner größeren Löslichkeit in Methanol in nahezu reiner Form abtrennen.

Das mono-hydnocarpoyl- β -glycerinphosphorsäure Natrium löst sich klar und farblos mit $p_H = 8.5$ —8.7 in kaltem Wasser auf. Die wäßrige Lösung bleibt beim Versetzen mit 2-n. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion vollständig klar. Es enthält weder anorganischen Phosphor noch leicht abspaltbaren Phosphor (7 Min. in $n/1$ -HCl bei 100°). Der Gesamtphosphorgehalt beträgt 6.69% (ber. 6.89%).

Bleisalz der Mono-hydnocarpoyl- β -glycerinphosphorsäure: Beim Versetzen der schwach essigsäuren Lösung des Natriumsalzes mit einer 10-proz. Bleiacetat-Lösung fällt das Bleisalz als weiße voluminöse Masse aus. Es ist weder in Wasser noch in Äther löslich. Nach wiederholtem Verreiben mit Wasser und Äther stellt es nach dem Trocknen eine etwas klebrige Masse dar, die beim Erhitzen über 300° verkohlt, ohne vorher zu schmelzen.

Analyse des Bleisalzes:

3.740, 3.463 mg Sbst.: 5.09, 4.70 mg CO₂, 1.80, 1.71 mg H₂O.

C₁₉H₃₃O₇PPb (611.50). Ber. C 37.30, H 5.43, P 5.07.

Gef. „, 37.11, 37.01, „, 5.39, 5.52, „, 4.51, 4.48.

Mono-chaulmoogroyl- α -glycerinphosphorsäure.

Das zur Anwendung gelangende α -glycerinphosphorsäure Natrium („angereichert“, Firma: Dr. Fränkel und Dr. Landau) muß bei 100° im

Vak. über P_2O_5 bis zur Staubkonsistenz getrocknet werden. Da das wasserfreie Salz stark hygroskopisch ist, empfiehlt es sich, das Trocknen unmittelbar vor Gebrauch vorzunehmen. Man läßt auf 15 g trocknes α -glycerinphosphorsaures Natrium in benzolischer Suspension unter Zusatz von 16 g Pyridin 26 g (1.2 Mol.) destilliertes Chaulmoograsäurechlorid einwirken, behandelt das nach 62-stdg. Rühren bei 70—80° erhaltene Reaktionsprodukt mit einem Gemisch von etwa 10 Tln. Benzol und 1 Tl. Äthanol unter mäßigem Erwärmen, filtriert und fällt mit sehr viel Aceton das Natriumsalz der Phosphatidsäure als amorphe Masse. Nach dem Zentrifugieren und Trocknen im Vak.-Exsiccator liegt das α -Produkt als amorphes, stark hygroskopisches Pulver vor, das beim Erhitzen über 200° Zersetzung erleidet. Ausb. 9 g.

Bleisalz der Mono-chaulmoogroyl- α -glycerinphosphorsäure:

Das in gleicher Weise wie das Bleisalz der Mono-hydnocarpoyl- β -glycerinphosphorsäure hergestellte Bleisalz ist in feuchtem Äther leicht löslich und kann aus der Äther-Lösung durch Hinzufügen von viel Aceton gefällt werden. Nach 2-maligem Umfällen aus Äther-Aceton liegt der Zersetzungspunkt zwischen 190—210°.

Analyse des Bleisalzes:

3.216, 3.213 mg Sbst.: 4.65, 4.61 mg CO_2 , 1.67, 1.67 mg H_2O . — 19.347, 22.651 mg Sbst.: 72.14, 83.905 mg Ammoniumphosphormolybdat.

$C_{21}H_{37}O_7PPb$ (639.54) (mit $K_2Cr_2O_7$ verbrannt).

Ber. C 39.50, H 5.83, P 4.84. Gef. C 39.44, 39.10, H 5.81, 5.81, P 5.42, 5.38.

Mono-oleoyl- β -glycerinphosphorsäure.

In der gleichen Weise, wie bei der Chaulmoograsäureverbindung beschrieben, läßt sich aus 5 g trockenem β -glycerinphosphorsaurem Natrium, 5.5 g Pyridin und 8.4 g (1.2 Mol.) Ölsäurechlorid in 80 ccm Benzol das mono-oleoyl- β -glycerinphosphorsäure Natrium als weißes, amorphes, in kaltem Benzol leicht lösliches Pulver gewinnen. Zur Reinigung wird es aus der benzolischen Lösung mit einem Überschuß an Aceton gefällt. In Wasser löst es sich klar und farblos mit $p_H = 6.6$ auf. Die wäßrige Lösung bleibt beim Versetzen mit Mineralsäure klar. Das Natriumsalz schmilzt, nachdem es bei 150° zu erweichen beginnt, bei 180—185°. Die Löslichkeit in Benzol geht beim Trocknen nicht verloren.

Bleisalz der Mono-oleoyl- β -glycerinphosphorsäure: Der beim Versetzen der wäßrigen, schwach essigsauren Lösung mit 10-proz. Bleiacetat-Lösung entstehende Niederschlag wird nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen im Vak.-Exsiccator über P_2O_5 in Benzol gelöst und nach dem Filtrieren mit viel Alkohol gefällt.

Mono-stearoyl- β -glycerinphosphorsäure.

Bei der Einwirkung von 8.4 g Stearinsäurechlorid (1.2 Mol.) auf 5 g trocknes β -glycerinphosphorsaures Natrium in 80 ccm Benzol in Gegenwart von 5.5 g Pyridin bei 70—80° während 48 Stdn. erhält man nach Neutralisation mit 2-n. NaOH das mono-stearoyl- β -glycerinphosphorsaure Natrium. Es löst sich in warmem Benzol und wird aus dem Filtrat durch viel Aceton als weißer, sich rasch absetzender Niederschlag ausgefällt. Nach dem Trocknen stellt es eine leicht pulverisierbare Masse dar und schmilzt

bei 165—170°. Die wäßrige Lösung ist farblos und klar, zeigt ein $p_H = 8.2$. Beim Ansäuern mit $n/_{10}$ -HCl tritt schwache, bei stärkerem Ansäuern deutlichere Trübung auf.

Bleisalz der Mono-stearoyl- β -glycerinphosphorsäure: Dieses wird wie oben beschrieben dargestellt. Es löst sich in warmem Benzol und wird nach dem Filtrieren mit reichlich Aceton gefällt.

Analyse des Bleisalzes:

3.44, 3.965 mg Sbst.: 4.95, 5.69 mg CO₂, 2.02, 2.33 mg H₂O. — Verbrennungsrückstand: 1.576, 1.826 mg. — 16.516 mg Sbst.: 48.333 mg Ammoniumphosphormolybdat.

C₂₁H₄₁O₇PPb (643.5). Ber. C 39.20, H 6.43, P 4.82.

Gef. „ 39.23, 39.14, „ 6.57, 6.58, „ 4.17, 4.18.

α , γ -Dichaulmoogrin¹⁾ (verbesserte Darstellung).

163 g trocknes chaulmoograsaures Natrium werden in 1000 ccm Xylol bei 125° Innentemperatur mit Hilfe eines Rührwerkes gut suspendiert und 62.5 g α , γ -Dibrom-hydrin (2 Mol.) zugesetzt. Nach 24-stdg. Rühren und Erhitzen auf 125° wird das Reaktionsgemisch mit dem 3-fachen Volumen Äther gut verrieben, abgesaugt und der Filtrerrückstand noch mehrmals mit wenig Äther gewaschen. Die vereinigten Äther-Äther-Xylol-Lösungen werden nach nochmaligem Filtrieren im Vak. eingeengt, mit Tierkohle entfärbt und nach Entfernen des Äthers und Xylols der beim Erkalten erstarrende Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert, wobei das α , γ -Dichaulmoogrin in seidenartig glänzenden Blättchen gewonnen wird. Schmp. 48—49°. Ausb. 25 g.

Hrn. J. Sommer danke ich für fleißige und geschickte Mitarbeit.

250. Richard Kuhn und Kurt Wallenfels: Über Kumulene II; eine wesentliche Verbesserung des Darstellungs-Verfahrens.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 8. Juni 1938.)

Durch Umsetzung der aus Benzophenon und aus Fluorenon erhaltenen Diacetylen-glykole mit Phosphordijodid (P₂J₄) sind wir zum Tetraphenylhexapentaen und zum Dibiphenylhexapentaen gelangt¹⁾. Die beabsichtigte nähere Untersuchung dieser interessanten, tieffarbigen Kohlenwasserstoffe und die Synthese weiterer Verbindungen mit einer größeren Zahl von kumulierten Kohlenstoffdoppelbindungen ließen es wünschenswert erscheinen, das Phosphordijodid-Verfahren, das Ausbeuten von nur 0.2—0.3% d. Th. geliefert hatte, zu verbessern. Versuche in dieser Richtung waren deshalb aussichtsvoll, weil sich die Kumulene verschiedenen chemischen Agenzien gegenüber als unerwartet beständig erwiesen hatten.

Unsere Vorstellung über den Mechanismus des zuerst aufgefundenen Verfahrens war folgende: 1) Ersatz der Hydroxyle durch Jod, 2) spontane Jod-Abspaltung, 3) Umgruppierung der Elektronen. Die Diacetylen-glykole schienen befähigt, an Stelle der hypothetischen, von selbst zerfallenden Dijodide stabilere Dibromide und Dichloride zu liefern. Aus diesen sollten sich durch Reduktionsmittel, etwa Metalle, ebenfalls Kumulene gewinnen

¹⁾ B. 71, 783 [1938].