

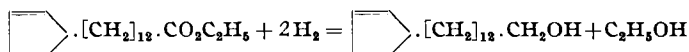
### 307. Karl Burschkies: Über einige Carbonsäureester des Chaulmoogryl- und Hydnocarpylalkohols.

[Aus d. Chemotherapeut. Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus, Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 21. Juli 1938.)

Während man sich früher darauf beschränkte, die in den verschiedenen Flacourtiaceenölen enthaltenen therapeutisch wirksamen Cyclofettsäuren in Form ihrer Salze oder Ester wie Äthyl und Benzylester klinisch zu verwenden, wird seit Jahren von einigen Forschern<sup>1) 2) 3)</sup> versucht, durch chemische Modellierung der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure sowie durch Synthese ähnlich gebauter Verbindungen zu maximal wirksamen Heilmitteln gegen die Lepra zu gelangen. Adams und seine Mitarbeiter haben feststellen können, daß die von der Chaulmoograsäure sich ableitenden Amine wie das Chaulmoogrylamin und das Chaulmoogryldiäthylamin eine entwicklungshemmende Wirkung auf sog. Leprabazillen *in vitro* erkennen lassen, und daß der Carboxylgruppe demnach nur ein Einfluß auf die Löslichkeit dieser cyclischen Verbindungen zukommt. Somit war anzunehmen, daß auch der Chaulmoogryl- bzw. der Hydnocarpylalkohol eine ähnliche Wirksamkeit erkennen ließe.

Die Herstellung der Alkohole erfolgte durch Reduktion der cyclischen Fettsäureäthylester mittels Natriums und Alkohols nach dem bekannten Verfahren von Bouveault-Blanc.



Da die cyclischen Alkohole im Tierversuch eine starke Reizwirkung entfalten und somit zur chemotherapeutischen Behandlung ungeeignet sind, wurde eine Reihe aliphatischer und aromatischer Carbonsäureester beider Alkohole hergestellt, über die hier kurz berichtet werden soll.

Die Säurechloride oder Anhydride aliphatischer sowie aromatischer Carbonsäuren wurden auf einen der cyclischen Alkohole oder auch auf ein Gemisch beider Alkohole bei gewöhnlicher oder mäßig erhöhter Temperatur unter Luftabschluß oder in der Atmosphäre eines indifferenten Gases zur Einwirkung gebracht. Bei Verwendung der Säurechloride konnte, durch ständiges Durchleiten von Stickstoff durch das Reaktionsgemisch der bei der Reaktion entstandene Halogenwasserstoff fortlaufend entfernt und so die Bildung von Chaulmoogryl- und Hydnocarpylhalogeniden sowie eine Anlagerung von Chlorwasserstoff an den Cyclopentenylrest vermieden werden.

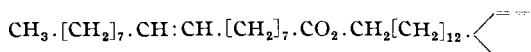
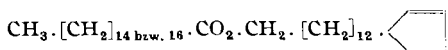
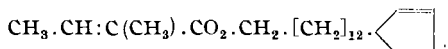
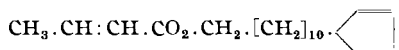
Aus Crotonsäureanhydrid und Hydnocarpylalkohol wurde der Crotonsäure-hydnocarpylester hergestellt, während der Tiglin-, Palmitin-,

<sup>1)</sup> Roger Adams u. Mitarbb., Journ. Amer. chem. Soc. **48**, 2393, 2395, 2444 [1926]; **49**, 2940 [1927]; **50**, 1503, 1790, 2297 [1928]; **54**, 1982 [1932].

<sup>2)</sup> G. A. Perkins u. A. O. Cruz, Journ. Amer. chem. Soc. **49**, 517 [1927].

<sup>3)</sup> Th. Wagner-Jauregg u. H. Arnold, B. **70**, 1459 [1937]; Angew. Chem. **51**, 18 [1938]; Journ. prakt. Chem. **150**, 250 [1938]; A. **529**, 274 [1937].

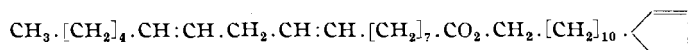
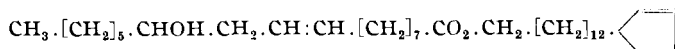
Stearin- und Oleinsäure-chaulmoogrylester aus den entsprechenden Säurechloriden und dem Chaulmoogrylalkohol gewonnen wurden.



Die ungesättigten aliphatischen Carbonsäureester des Chaulmoogryl- und des Hydnocarpylalkohols stellen farblose ölige Flüssigkeiten dar, die gut injiziert werden können, während die gesättigten Ester wie Palmitin- und Stearinsäureester bei gewöhnlicher Temperatur fest sind.

Die Herstellung höher molekularer Ester des Chaulmoogryl- und des Hydnocarpylalkohols oder der Gemische von Estern dieser Alkohole konnte auch derart erfolgen, daß einer dieser Alkohole oder ein Gemisch derselben mit einer höher molekularen Carbonsäure bei gewöhnlichem oder auch vermindertem Druck in Stickstoff-Atmosphäre auf höhere Temperatur erhitzt wurde, wobei unter Wasseraustritt die Veresterung erfolgte.

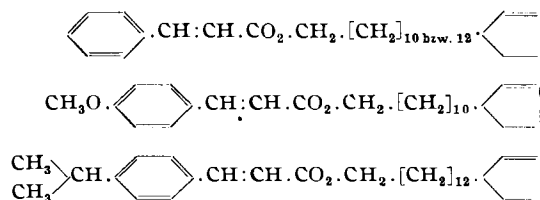
Aus Ricinolsäure und Chaulmoogrylalkohol konnte der Ricinolsäure-chaulmoogrylester, aus Leinölsäure und Hydnocarpylalkohol der Linölsäure-hydnocarpylester gewonnen werden, fast farblose Öle, die sich nur im Hochvakuum bei 0.01—0.03 mm unzersetzt destillieren lassen.



Die Umsetzung dieser Säuren unter vermindertem Druck hat den großen Vorteil, daß bei entsprechend niedriger Temperatur die Bildung von Nebenprodukten weitgehend verhindert und somit eine Erhöhung der Ausbeute zu erzielen war.

Da mit Chaulmoograöl sowie mit den Estern der Chaulmoogra-Mischsäuren bei der Tuberkulose zuweilen Heilerfolge erzielt wurden, lag es nahe, auch Ester des Chaulmoogrylalkohols einer experimentellen Prüfung zu unterziehen. Die Befunde von Schöbl, wonach die Zimtsäure eine der auf Tuberkelbazillen am stärksten entwicklungshemmend wirkenden organischen Säuren darstellt, sowie die Arbeiten von Landerer, der in einer Reihe von Versuchen auf die Erfolge der Zimtsäurebehandlung bei Tuberkulose hingewiesen hat, gaben Veranlassung neben dem Zimtsäure-chaulmoogryl- bzw. Hydnocarpyl-ester den Bromzimtsäure-chaulmoogryl-, den Methoxyzimtsäure-hydnocarpyl- sowie den *p*-Cumenylacrylsäure-chaulmoogrylester herzustellen, farblose Öle, die aus den entsprechenden

Säureanhydriden oder Säurechloriden nach oben angegebener Methode gewonnen wurden.



Bei der experimentellen Meerschweinchentuberkulose wurden, wie R. Prigge auf Grund seiner Versuche festgestellt hat, noch wenig befriedigende Ergebnisse erzielt.

Dagegen haben diese Verbindungen, insbesondere der Zimtsäure-chaulmoogrylester bei der Behandlung der auf Mäuse übertragenen Rattenlepra, wie R. Kudicke nachgewiesen hat, eine durchaus günstige Wirkung erkennen lassen.

Nach den bisher vorliegenden tierexperimentellen Ergebnissen hat es den Anschein, als ob sich mit den Carbonsäureestern der beiden cyclischen Alkohole die Behandlung der noch vor wenigen Jahrzehnten als vollkommen unheilbar angesehenen Lepra weiter verbessern lasse.

### Beschreibung der Versuche.

Die Darstellung des Chaulmoogrylalkohols erfolgte in Anlehnung an die Angaben von R. H. van Dyke und R. Adams<sup>4)</sup>.

Als Ausgangsmaterial diente der Äthylester der Chaulmoogra-Mischsäuren, der in dankenswerter Weise von der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, zur Verfügung gestellt wurde.

98 g Äthylester der Chaulmoogra-Mischsäuren wurden in 600 ccm absol. Alkohol gelöst, auf 50° erhitzt und unter lebhaftem Rühren 50 g Natrium zugegeben. Nachdem die stürmische Reaktion beendet war, wurde das Reaktionsgemisch noch 1 Stde. im Ölbad auf 120° erhitzt. Dann wurden 600 ccm Wasser zugegeben und unter vermindertem Druck der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Schicht von der alkalischen getrennt, die erstere wiederholt mit 8-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, mit *n*-Salzsäure angesäuert und mit Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, der Äther entfernt und der zurückgebliebene Chaulmoogrylalkohol fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,5</sub> 150—160°;  $n_D^{20}$  1.4709.

Crotonsäure-hydnocarpylester: 15.4 g Crotonsäure-anhydrid wurden mit 23.8 g Hydnocarpylalkohol in Stickstoffatmosphäre 7 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit 2-*n*. Natronlauge ausgezogen, die ätherische Lösung angesäuert, mit Wasser erschöpfend gewaschen und über Natriumsulfat ge-

<sup>4)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 48, 2393 [1926].

trocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Crotonsäure-hydnocarpylester bei 0.3—0.5 mm destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,3</sub> 180°;  $n_D^{20}$  1.4691.

24.38 mg Sbst.: 70.31 mg CO<sub>2</sub>, 24.91 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> (306.27). Ber. C 78.37, H 11.19. Gef. C 78.65, H 11.43.

Tiglinsäure-chaulmoogyrylester: 11.8 g Tiglinsäurechlorid wurden in 30 ccm Benzol mit 26.6 g Chaulmoogyrylalkohol unter Durchleiten eines indifferenten Gases 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Benzol wurde sodann unter vermindertem Druck abdestilliert, das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung erschöpfend mit 2-n. Natronlauge geschüttelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Tiglinsäure-chaulmoogyrylester im Hochvakuum destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,05</sub> 190—192°;  $n_D^{19.5}$  1.4740.

2.913 mg Sbst.: 8.43 mg CO<sub>2</sub>, 2.96 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub> (348.32). Ber. C 79.24, H 11.57. Gef. C 78.93, H 11.37.

Palmitinsäure-chaulmoogyrylester: 27.4 g Palmitinsäurechlorid wurden in Stickstoffatmosphäre mit 26.6 g Chaulmoogyrylalkohol umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit 4-proz. Kalilauge mehrmals durchgeschüttelt und, wie oben angegeben, weiter verarbeitet. Farblose Verbindung vom Schmp. 45—46°; Sdp.<sub>0,02</sub> 260—262°.

3.210 mg Sbst.: 9.51 mg CO<sub>2</sub>, 3.75 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>34</sub>H<sub>64</sub>O<sub>2</sub> (504.51). Ber. C 80.87, H 12.79. Gef. C 80.79, H 13.07.

Stearinsäure-chaulmoogyrylester: 30.2 g Stearinsäurechlorid wurden mit 26.6 g Chaulmoogyrylalkohol umgesetzt. Farblose Verbindung vom Schmp. 51°; Sdp.<sub>0,05</sub> 260°.

3.727 mg Sbst.: 11.06 mg CO<sub>2</sub>, 4.34 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>36</sub>H<sub>68</sub>O<sub>2</sub> (532.54). Ber. C 81.12, H 12.87. Gef. C 80.93, H 13.03.

Ölsäure-chaulmoogyrylester: 30 g frisch destilliertes Ölsäurechlorid wurden mit 26.6 g Chaulmoogyrylalkohol unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstromes 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nachdem die Chlorwasserstoff-Entwicklung beendet war, wurde das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und, wie oben angegeben, weiter verarbeitet. Fast farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,1</sub> 268—270°;  $n_D^{25}$  1.4689.

29.02, 27.45 mg Sbst.: 86.64, 81.98 mg CO<sub>2</sub>, 32.10, 30.70 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>38</sub>H<sub>66</sub>O<sub>2</sub> (530.52). Ber. C 81.43, H 12.54. Gef. C 81.48, 81.46, H 12.39, 12.51.

Ricinolsäure-chaulmoogyrylester: 29.8 g Ricinolsäure wurden in Stickstoffatmosphäre mit 26.6 g Chaulmoogyrylalkohol bei 12—13 mm 12 Stdn. auf 160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und mit 4-proz. Kalilauge geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, erschöpfend mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Äther wurde abgetrennt, der Ricinolsäure-chaulmoogyrylester im Hochvakuum wiederholt destilliert. Schwach gelbes Öl vom Sdp.<sub>0,01</sub> 230° bis 250°;  $n_D^{20}$  1.4744.

38.66, 36.44 mg Sbst.: 112.20, 105.62 mg CO<sub>2</sub>, 41.7, 40.0 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>38</sub>H<sub>66</sub>O<sub>3</sub> (546.52). Ber. C 79.05, H 12.17. Gef. C 79.15, 79.04, H 12.07, 12.26.

Linolsäure-hydnocarpylester: 28 g Leinölsäure wurden mit 23.8 g Hydnocarpylalkohol in Stickstoffatmosphäre 14 Stdn. auf 180° bis 190° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, wiederholt mit 4-proz. Kalilauge ausgeschüttelt und, wie oben angegeben, weiter verarbeitet. Der Linolsäure-hydnocarpylester wurde im Hochvakuum der fraktionierten Destillation unterworfen. Schwach gelbes Öl vom Sdp.<sub>0,01</sub> 240—250°;  $n_D^{20}$  1.4784.

33.32 mg Sbst.: 98.28 mg CO<sub>2</sub>, 36.80 mg H<sub>2</sub>O. .

C<sub>34</sub>H<sub>60</sub>O<sub>2</sub> (500.48). Ber. C 81.52, H 12.08. Gef. C 80.65, H 12.30.

Zimtsäure-chaulmoogryl-hydnocarpylester: 33.2 g Zimtsäurechlorid wurden in 50 ccm Benzol mit einem Gemisch von 50.4 g Chaulmoogryl- und Hydnocarpylalkohol in Stickstoffatmosphäre 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Benzol wurde dann unter vermindertem Druck abdestilliert, das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und mit 4-proz. Kalilauge gewaschen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Das Zimtsäure-chaulmoogryl- und Hydnocarpylestergemisch stellt eine farblose ölige Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,1</sub> 192—196° dar;  $n_D^{21}$  1.5253.

3.606 mg Sbst.: 10.770 mg CO<sub>2</sub>, 3.300 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub> (382.30). Ber. C 81.61, H 10.02. Gef. C 81.47, H 10.24.

*p*-Brom-zimtsäure-chaulmoogrylester: 24.5 g Bromzimtsäurechlorid wurden mit 26.6 g Chaulmoogrylalkohol unter Durchleiten eines indifferenten Gases 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Gelbes Öl vom Sdp.<sub>0,2</sub> 252—256°;  $n_D^{22}$  1.5380.

3.904 mg Sbst.: 9.70 mg CO<sub>2</sub>, 2.93 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>Br (475.22). Ber. C 68.18, H 8.27. Gef. C 68.39, H 8.40.

*p*-Methoxy-zimtsäure-hydnocarpylester: 19.6 g *p*-Methoxyzimtsäurechlorid wurden mit 23.8 g Hydnocarpylalkohol unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstromes 2 Stdn. auf 100° erhitzt. *p*-Methoxy-zimtsäure-hydnocarpylester stellt ein farbloses Öl dar vom Sdp.<sub>0,1</sub> 230—238°;  $n_D^{22}$  1.5355.

30.46, 26.57 mg Sbst.: 87.26, 76.21 mg CO<sub>2</sub>, 26.20, 22.54 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub> (398.30). Ber. C 78.33, H 9.61. Gef. C 78.13, 78.23, H 9.63, 9.49.

*p*-Cumenyl-acrylsäure-chaulmoogrylester: 20.8 g *p*-Cumenylacrylsäurechlorid wurden mit 26.6 g Chaulmoogrylalkohol in Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,1</sub> 245—250°;  $n_D^{21}$  1.5243.

3.708 mg Sbst.: 11.205 mg CO<sub>2</sub>, 3.590 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> (438.36). Ber. C 82.13, H 10.58. Gef. C 82.41, H 10.83.

Hrn. Josef Scholl bin ich für fleißige und geschickte Mitarbeit zu Dank verpflichtet.