

### 69. Karl Burschkies: Über einige Ester der Dihydrochaulmoogra-säure und des Dihydrochaulmoogrylalkohols.

[Aus d. Forschungsinstitut für Chemotherapie, Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 11. März 1940.)

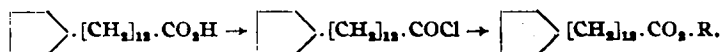
Zur Behandlung der Lepra werden bekanntlich Ester der Chaulmoogra-sowie der Hydnocarpussäure, wie Äthyl- und Benzylester, mit Erfolg angewandt. Tierexperimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß nicht nur die beiden cyclischen Säuren, sondern auch die ihnen analogen cyclischen Alkohole in Form ihrer Carbonsäureester eine günstige Wirkung bei der auf Mäuse übertragenen Rattenlepra erkennen lassen. Es hat sich nun weiter gezeigt, daß auch die Ester der hydrierten cyclischen Säuren, sowie der hydrierten cyclischen Alkohole bei Rattenlepra wirksam sind. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu den Angaben von Schöbl, sowie von Walker und Sweeney, die auf Grund der Ergebnisse ihrer Reagensglasversuche der Meinung sind, daß neben dem fünfgliedrigen Kohlenstoffring vornehmlich die in ihm enthaltene Doppelbindung für die therapeutische Wirksamkeit der Chaulmoogra-Verbindungen maßgebend ist. Schöbl hat nämlich festgestellt, daß die entwicklungshemmende Wirkung der therapeutisch wirksamen Flacourtiaceenöle in vitro verloren geht, wenn durch Hydrierung die im Molekül der cyclischen Fettsäuren vorhandene Doppelbindung aufgehoben wird. Unsere Versuchsergebnisse lassen indessen erkennen, daß wohl die Molekularstruktur der Chaulmoograpräparate für ihre therapeutische Wirksamkeit eine Bedeutung hat, daß dagegen die Doppelbindung im Fünfring für das Zustandekommen des Heileffektes nicht unbedingt erforderlich ist.

Im folgenden soll kurz über einige der von mir hergestellten Ester berichtet werden.

Der von der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellte Chaulmoograsäureäthylester wurde, nach Destillation, in absol. Alkohol mit Platinoxid und Wasserstoff zum Dihydrochaulmoograsäureäthylester hydriert. Dieser stellt eine farblose Flüssigkeit dar, die sich im Hochvakuum recht gut destillieren läßt. Der hydrierte Ester wurde sodann nach dem bekannten Verfahren von Bouveault-Blanc in absol. Alkohol mit Natrium zum Dihydrochaulmoogrylalkohol umgesetzt. Ein Teil des Esters wurde dabei verseift und als Dihydrochaulmoograsäure zurückgewonnen.

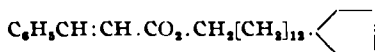
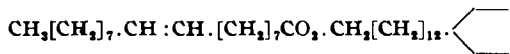


Die Dihydrochaulmoograsäure wurde mit Thionylchlorid in das Dihydrochaulmoograsäurechlorid übergeführt, ein farbloses, im Hochvakuum gut destillierbares Öl, das mit Oleinalkohol, Benzylalkohol sowie Cholesterin zu den entsprechenden Estern umgesetzt wurde.



Der Olein- sowie der Benzylester konnten auch durch Erhitzen der freien Säure mit den entsprechenden Alkoholen auf höhere Temperatur in indifferentem Gasstrom gewonnen werden.

Der Dihydrochaulmoogrylalkohol ist im Gegensatz zum Chaulmoogrylalkohol bei gewöhnlicher Temperatur fest, während der Oleinsäuredihydrochaulmoogrylester sowie der Cinnamoyldihydrochaulmoogrylester fast farblose ölige Substanzen darstellen, die bei Zimmertemperatur nur langsam erstarren.



Von diesen hat vor allem der Cinnamoyl-dihydrochaulmoogrylester eine günstige Wirkung bei der auf Mäuse übertragenen Rattenlepra erkennen lassen. Über die von R. Kudicke sowie von C. Scholten am Forschungsinstitut für Chemotherapie durchgeführten tierexperimentellen Versuche soll an anderer Stelle berichtet werden.

### Beschreibung der Versuche.

Dihydrochaulmoograsäure-äthylester: 60 g frisch destillierter Chaulmoograsäureäthylester wurden in 250 ccm absol. Alkohol mit 0.3 g Platinoxid hydriert. Nach 15 Min. waren 5.35 l Wasserstoff verbraucht. Die alkohol. Lösung wurde filtriert, der Alkohol unter vermindertem Druck entfernt und der Dihydrochaulmoograsäureäthylester im Hochvak. destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0.05</sub> 210—220°;  $n_D^{20}$  1.4501.

2.953 mg Subst.: 8.31 mg CO<sub>2</sub>, 3.34 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub> (310.30). Ber. C 77.34, H 12.34. Gef. C 76.75, H 12.65

Dihydrochaulmoogrylalkohol: 100 g Dihydrochaulmoograsäure-äthylester wurden in 600 ccm absol. Alkohol gelöst und unter lebhaftem Rühren mit 50 g Natrium umgesetzt. 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 Dihydrochaulmoogrylalkohol fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0.2</sub> 180°, die bei Zimmertemperatur erstarrt. Schmp. 29—30°.

3.849 mg Subst.: 11.31 mg CO<sub>2</sub>, 4.59 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O (268.28). Ber. C 80.51, H 13.52. Gef. C 80.14, H 13.35.

Dihydrochaulmoograsäure: Die bei der Herstellung des Dihydrochaulmoogrylalkohols abfallende alkal. Lösung wurde filtriert, mit 1 l Äther übergossen und nun mit Salzsäure (d 1.12) bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Die schwach saure Lösung wurde wiederholt mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde die rohe Dihydrochaulmoograsäure im Hochvak. destilliert. Sdp.<sub>0.2</sub> 200—210°.

31 g Dihydrochaulmoograsäure-äthylester wurden in 500 ccm Alkohol gelöst und mit 25 ccm 10-*n*. Natronlauge 6 Stdn. zum Sieden erhitzt.

Der Alkohol wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Äther wurde abdestilliert, die Dihydrochaulmoograsäure aus Methanol umkrystallisiert. Farblose Verbindung vom Schmp. 71°.

3.307 mg Sbst.: 9.34 mg CO<sub>2</sub>, 3.73 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (282.27). Ber. C 76.53, H 12.14. Gef. C 77.02, H 12.62.

Dihydrochaulmoograsäure-chlorid: 56.4 g Dihydrochaulmoograsäure wurden mit 80 g frisch destilliertem Thionylchlorid bei 0° umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann noch kurze Zeit auf 70° erhitzt, das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck entfernt und das Dihydrochaulmoograsäurechlorid im Hochvak. wiederholt destilliert. Fast farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0.1-0.2</sub> 205—215°.

6.525 mg Sbst.: 3.308 mg AgCl.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>OCl (300.90). Ber. Cl 12.54. Gef. Cl 11.80.

Dihydrochaulmoograsäure-cholesterinester: 30 g Dihydrochaulmoograsäure-chlorid wurden mit 38.6 g Cholesterin in 500 ccm Benzol unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstromes 6 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, wiederholt mit 4-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, die ätherische Lösung angesäuert, mit Wasser erschöpfend gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Dihydrochaulmoograsäure-cholesterinester wiederholt aus Aceton umkrystallisiert. Farblose Krystalle vom Schmp. 94°.

3.992 mg Sbst.: 12.10 mg CO<sub>2</sub>, 4.10 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>48</sub>H<sub>78</sub>O<sub>2</sub> (650.62). Ber. C 82.99, H 12.08. Gef. C 82.65, H 11.49.

Dihydrochaulmoograsäure-oleinester: 30 g Dihydrochaulmoograsäure-chlorid wurden mit 26.8 g Oleinalkohol unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstromes umgesetzt. Nachdem die Chlorwasserstoff-Entwicklung beendet war, wurde das Reaktionsgemisch noch kurz auf 60° erhitzt, in Äther aufgenommen, mit 4-proz. Kalilauge geschüttelt, die ätherische Lösung angesäuert, mit Wasser wiederholt gewaschen und getrocknet. Der Äther wurde entfernt und der zurückgebliebene Dihydrochaulmoograsäure-oleinester im Hochvakuum destilliert.

28.2 g Dihydrochaulmoograsäure wurden mit 26.8 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. Dihydrochaulmoograsäure-oleinester stellt ein fast farbloses Öl dar, das bei Zimmertemperatur allmählich erstarrt. Sdp.<sub>0.1</sub> 256—270°.

3.632 mg Sbst.: 10.80 mg CO<sub>2</sub>, 4.02 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>38</sub>H<sub>64</sub>O<sub>2</sub> (532.54). Ber. C 81.12, H 12.87. Gef. C 81.10, H 12.39.

Dihydrochaulmoograsäure-benzylester: 28.2 g Dihydrochaulmoograsäure wurden mit 10.8 g Benzylalkohol in Stickstoff-Atmosphäre 8 Stdn. auf 200—220° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und mit 8-proz. Kalilauge erschöpfend ausgeschüttelt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie oben angegeben. Farbloses Öl vom Sdp.<sub>0.2</sub> 220—230°. n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4904.

3.382 mg Sbst.: 9.90 mg CO<sub>2</sub>, 3.20 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>32</sub>H<sub>60</sub>O<sub>2</sub> (372.32). Ber. C 80.57, H 10.82. Gef. C 79.83, H 10.58.

Ölsäure-dihydrochaulmoogrylester: 30 g Ölsäurechlorid wurden mit 26.8 g Dihydrochaulmoogrylalkohol in 150 ccm Benzol auf dem Wasserbad unter Durchleiten eines indifferenten Gasstromes umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und, wie oben angegeben, weiter verarbeitet. Schwach gelbes Öl vom Sdp.<sub>0.15</sub> 260—266°.  $n_D^{17.5}$  1.4675.

Zimtsäure-dihydrochaulmoogrylester: 16.6 g Zimtsäurechlorid wurden in 50 ccm Benzol mit 26.8 g Dihydrochaulmoogrylalkohol in Stickstoffatmosphäre 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Benzol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und mit 4-proz. Kalilauge gewaschen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Der Zimtsäure-dihydrochaulmoogrylester stellt eine farblose ölige Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0.05</sub> 255—265° dar.  $n_D^{17.5}$  1.5180.

3.256, 3.467 mg Sbst.:  $\Delta$  9.71, 10.36 mg CO<sub>2</sub>, 3.23, 3.47 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub> (398.33). Ber. C 81.34, H 10.63. Gef. C 81.32, 81.48, H 11.10, 11.20.

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