

mit 2 Mol. ergeben hatte, daß die phenolische Gruppe frei blieb. In Alkohol schwer löslich, mit einer Spur Wasser in der Hitze gerade gelöst, kristallisiert es beim Abkühlen rein weiß mit einem Mol. Krystallwasser aus. Beide Natriumsalze haben einen Zersetzungspunkt von 230—232°.

$C_{11}H_{13}O_6SNa$. Ber. Na 7.76. Gef. Na 7.71.

$C_{10}H_{11}O_6SNa + 1H_2O$. Ber. Na 7.66, H_2O 6.0, S 10.68.
Gef. „ 7.61, „ 6.25, „ 10.85.

α -Acetylguajacyl- α -acetoxy-aceton: 10 g Acetylguajacyl-acetonbromid wurden in Alkohol unter Erwärmung gelöst und eine alkoholische Lösung der ber. Menge Kaliumacetat zugefügt. Nach kurzem weiteren Erwärmen trübte sich die Lösung unter Abscheidung des Kaliumbromids. Aus der filtrierten alkohol. Lösung schied sich beim Abkühlen feine Nadeln aus. Ausb. quantitativ. Schmp. 95—96°.

$C_{14}H_{16}O_8$. Ber. C 60.0, H 5.71. Gef. C 59.89, H 5.51.

Frl. G. Eisner sei auch an dieser Stelle für ihre fleißige und geschickte Mithilfe bei den Versuchen bestens gedankt.

20. Karl Burschkies: Über einige Cinnamoyl-oxycarbonsäure-chaulmoogryl- und hydnocarpylester und deren Bedeutung für die Chemotherapie der Lepra, V. Mitteilung*).

[Aus d. Forschungsinstitut für Chemotherapie, Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 10. November 1943.)

Zur Behandlung der Tuberkulose hat Landerer¹⁾ die Zimtsäure und deren Verbindungen, vornehmlich deren Ester herangezogen. Neben dem Styrcol, dem Zimtsäureguajacolester sowie dem Hetokresol, dem Zimtsäure-*m*-kresylester, wurden der Zimtsäure-*p*-methoxy-*m*-kresylester sowie der Zimtsäurethymolester wegen ihrer höheren baktericiden Wirkung vielfach verwandt.

In der letzten Zeit ist es jedoch um die Zimtsäuretherapie sehr still geworden. Dafür haben sich eine Reihe ungesättigter Fettsäuren, insbesondere cyclische Fettsäuren in Form ihrer Ester, wie der Benzylester der Gesamtfettsäuren des Chaulmoograöls (Antileprol Bayer) am tuberkulose-infizierten Meerschweinchen bewährt²⁾. Von klinischer Seite hat vor allem H. Alwens³⁾ über eine günstige Behandlung der Lungentuberkulose mit Antileprol berichtet.

Chaulmoograpräparate finden nun vorwiegend in der Chemotherapie der Lepra mit Erfolg Anwendung. Sie sind auch heute noch die einzigen Verbindungen, die zur wirksamen Bekämpfung des Aussatzes herangezogen werden. Versuche, die Zimtsäure für die Chemotherapie der Lepra nutzbar zu machen, sind in den letzten Jahren von uns angestellt worden⁴⁾.

Durch Reduktion des von Engel-Bey in die Lepratherapie eingeführten Chaulmoograsäureäthylesters mit metallischem Natrium und absol. Alkohol,

*) IV. Mitteil.: B. 78, 405 [1940].

1) Behandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure, Leipzig 1898.

2) R. Prigge, Moderne Chemotherapie der Tuberkulose. I. Intern. Kongreß der Therap. Union, Bern 1937.

3) Beiträge Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch. 89, 711 [1937].

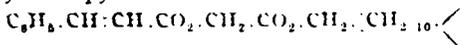
4) R. Kudicke, Med. Welt 1940 I, 30.

nach dem bekannten Verfahren von Beauveault-Blanc, gelangten wir zum Chaulmoogrylalkohol, der wegen seiner ausgesprochenen gewebe-reizenden Eigenschaften mit aliphatischen sowie aromatischen Carbonsäuren verestert wurde. Neben dem Ölsäure- und dem Ricinolsäure-chaulmoogryl-ester hat sich vornehmlich der Zimtsäureester des Chaulmoogrylalkohols bewährt, der sich im Tierversuch gegenüber den bekannten Chaulmoogra-verbindungen als sichtlich überlegen erwies.

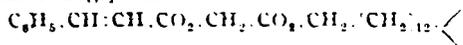
Weitere Tierversuche haben ergeben, daß die Entwicklung der Leprome bei der Rattenlepra (Stefansky-Bacillus) außer durch die bereits oben erwähnten Präparate auch von anderen Cinnamoylderivaten höherer Alkohole, so z. B. vom Zimtsäureester des Cholesterins sowie des Oleylalkohols, gehemmt wird, daß jedoch den cyclischen Zimtsäureestern, bei denen also die Zimtsäure mit cyclischen Alkoholen kondensiert ist, eine erhöhte therapeutische Wirkung zugesprochen werden muß. Flandin u. Basset⁵⁾ haben mit dem von uns erstmals hergestellten Zimtsäuredihydrochaulmoogrylester bei menschlicher Lepra gute Heilerfolge erzielt.

Um nun eine Wirkungssteigerung im Sinne einer sterilisierenden Therapie herbeizuführen, wurden Präparate hergestellt, die sowohl den wirksamen Cinnamoyl- als auch den Chaulmoogryl- (bzw. den Hydnocarpyl-) Rest im Molekül enthielten. Durch Cinnamoylierung aliphatischer sowie aromatischer Oxycarbonsäure-chaulmoogryl- und -hydnocarpylester gelangten wir zu Verbindungen, die sich allen bisher von uns im Tierversuch geprüften Präparaten gegenüber als sichtlich überlegen erwiesen. Im folgenden soll kurz über einige dieser Cinnamoyl-oxycarbonsäure-chaulmoogryl- und -hydno-carpylester berichtet werden:

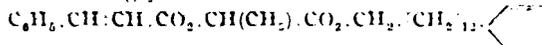
Cinnamoyl-glykolsäure-hydnocarpylester



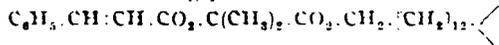
Cinnamoyl-glykolsäure-chaulmoogrylester



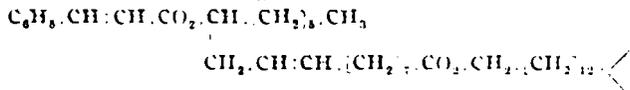
Cinnamoyl-milchsäure-chaulmoogrylester



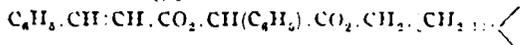
Cinnamoyl-oxysisobuttersäure-chaulmoogrylester



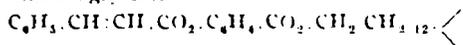
Cinnamoyl-ricinolsäure-chaulmoogrylester



Cinnamoyl-mandelsäure-chaulmoogrylester



Cinnamoyl-salicylsäure-chaulmoogrylester



Die Herstellung der obigen Ester erfolgte durch Umsetzung der Oxycarbonsäure-chaulmoogryl- und -hydnocarpylester mit Zimtsäurechlorid

⁵⁾ Bull. Soc. méd. Hôp., Paris 1942.

oder -anhydrid unter Erhitzen auf 80°, vorzugsweise in indifferenten Lösungsmitteln und unter schwachem Durchleiten von Stickstoff. Die als Ausgangsstoffe dienenden Oxycarbonsäure-chaulmoogryl- und -hydnocarpylester wurden durch Erhitzen der cyclischen Alkohole mit Oxycarbonsäuren auf 180—210° gewonnen. Das Erhitzen erfolgte teils bei gewöhnlichem, zweckmäßig jedoch unter vermindertem Druck in indifferentem Gasstrom.

Die Oxycarbonsäure-chaulmoogrylester erhielten wir auch durch Veresterung der Oxycarbonsäurechloride mit Chaulmoogrylalkohol. Eine andere Herstellungsmöglichkeit bestand darin, Halogencarbonsäure-chaulmoogryl- und -hydnocarpylester mit zimtsauren Salzen auf 130° in Xylol unter lebhaftem Rühren längere Zeit zu erhitzen.

Die hierbei als Ausgangsstoffe angewandten Halogencarbonsäure-chaulmoogrylester wurden durch Erhitzen der cyclischen Alkohole mit Chlorcarbonsäurechloriden hergestellt. Bromcarbonsäurebromide ergaben keine einwandfreien Präparate, da der Cyclopentenylring in Mitleidenschaft gezogen wurde und die Endprodukte stets bromhaltig waren.

Schließlich ließen sich durch Einführung des Cinnamoylrestes in die Oxycarbonsäuren selbst die Cinnamoyl-oxycarbonsäuren gewinnen, die in Form ihrer Säurechloride mit den cyclischen Alkoholen zu den obigen Estern umgesetzt wurden.

Die Cinnamoyl-oxycarbonsäure-chaulmoogryl- und -hydnocarpylester stellen teils farblose, teils blaßgelbe Öle dar, die sich nur schwer im Hochvakuum unzersetzt destillieren lassen. Von einer Destillation des Cinnamoyl-ricinolsäure-chaulmoogrylesters mußte Abstand genommen werden.

Von diesen Verbindungen hat nun der Cinnamoylglykolsäure- sowie der Cinnamoyl-milchsäure-chaulmoogrylester, die von R. Kudicke sowie von C. Scholten in den verschiedensten Versuchsreihen und unabhängig voneinander geprüft wurden, im Tierversuch besonders günstige Ergebnisse gezeigt.

Nun lassen sich mit dem Hansenschen Lepra-Bacillus Tierversuche nicht anstellen. Eine von P. Jordan⁶⁾ berichtete erfolgreiche Übertragung auf Ratten hat bisher keine Bestätigung gefunden. So dient uns heute noch als Behelfsmittel lediglich die Rattenlepra, eine in verschiedenen Ländern auftretende Spontanerkrankung bei Ratten, die durch die Knotenbildung eine große Ähnlichkeit mit dem menschlichen Aussatz hat. Der von Stefansky entdeckte Bacillus ist dem Erreger der menschlichen Lepra außerordentlich ähnlich. Die Rattenlepra wurde aus diesem Grunde von uns zur biologischen Prüfung unserer Präparate herangezogen.

Bei subcutaner Übertragung von infektiösem Material entstehen bei der Maus nach 3—5 Monaten glanduläre sowie periglanduläre Leprome, die die Größe einer Kirsche oder kleinen Pflaume erreichen, schließlich erweichen und nach außen hin durchbrechen. An den entstandenen Geschwüren gehen die Tiere zumeist infolge Sekundärinfektion zugrunde, oder es kommt zu Vernarbungen, aber auch zur Bildung von lokalen Rezidiven oder von Metastasen vorwiegend in den inneren Organen.

Mit den Cinnamoyl-oxycarbonsäure-chaulmoogrylestern läßt sich die Rattenlepra mit recht gutem Erfolg im Sinne einer sichtlichen Verzögerung des Krankheitsverlaufes behandeln. Eine vollständige Ausheilung konnte

⁶⁾ Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 40, 92 [1936].

allerdings auch hier nicht erreicht werden. Dennoch glauben wir, die im Tierversuch erzielten Erfolge der Humanmedizin nutzbar zu machen.

Beschreibung der Versuche.

(Unter technischer Mitarbeit von Josef Scholl.)

Chloressigsäure-hydnocarpylester: 22.6 g Chloressigsäurechlorid wurden in 200 ccm Benzol mit 47.6 g Hydnocarpylalkohol in Stickstoffatmosphäre 2 Stdn. gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit 2-n. NaOH mehrmals durchgeschüttelt, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Ester im Hochvak. destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.1} 180—190°. n_D^{20} 1.4692.

$C_{18}H_{31}O_2Cl$ (314.69). Ber. C 68.64, H 9.92, Cl 11.26. Gef. C 68.64, H 10.19, Cl 11.06.

Cinnamoyl-glykolsäure-hydnocarpylester: 31.4 g Chloressigsäure-hydnocarpylester wurden mit 17 g zimtsauren Natrium in 300 ccm absol. Xylol unter stetem Rühren 36 Stdn. auf 130° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser und Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit 4-proz. Kalilauge ausgeschüttelt und der Ätherrückstand im Hochvak. wiederholt fraktioniert destilliert. Blaßgelbes Öl vom Sdp._{0.05} 240—245°

$C_{27}H_{38}O_4$ (428.32). Ber. C 76.01, H 8.99. Gef. C 76.05, H 9.35.

Cinnamoyl-glykolsäure: 15.2 g Glykolsäure wurden mit 33.2 g Zimtsäurechlorid in 200 ccm Benzol in Stickstoffatmosphäre 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten fiel die Cinnamoylglykolsäure aus. Aus Wasser und Benzol wiederholt umkrystallisiert, farblose Krystalle vom Schmp. 128°.

$C_{11}H_{16}O_4$ (206.08). Ber. C 64.05, H 4.89. Gef. C 64.37, 64.13, H 5.70, 5.45.

Cinnamoyl-glykolsäurechlorid: 20.6 g Cinnamoylglykolsäure wurden mit 24 g Thionylchlorid 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei die Cinnamoylglykolsäure in Lösung ging. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vak. entfernt, das Säurechlorid im Hochvak. destilliert. Farblose Krystalle vom Schmp. 71—72°.

$C_{11}H_9O_3Cl$ (224.53). Ber. C 58.79, H 4.04, Cl 15.79.
Gef. „ 59.20, 59.21, „ 4.66, 4.63, „ 15.04.

Cinnamoyl-glykolsäure-chaulmoogrylester: 22.4 g Cinnamoylglykolsäurechlorid wurden in 200 ccm Benzol mit 26.6 g Chaulmoogrylalkohol unter Durchleiten eines indifferenten Gases 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, in Äther aufgenommen, mit 2-n. Natronlauge durchgeschüttelt und der Ester im Hochvak. wiederholt fraktioniert. Blaßgelbes Öl vom Sdp._{0.05} 245—250°; n_D^{20} 1.5168.

$C_{26}H_{42}O_4$ (454.33). Ber. C 76.57, H 9.31. Gef. C 76.34, H 9.44.

Milchsäure-chaulmoogrylester: 18 g Milchsäure wurden mit 53.2 g Chaulmoogrylalkohol 24 Stdn. im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Der Rohester wurde in Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit 2-n. NaOH geschüttelt und der Ester im Hochvak. fraktioniert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.05} 180°. n_D^{20} 1.4683.

$C_{21}H_{33}O_3$ (338.30). Ber. C 74.49, H 11.32. Gef. C 74.67, 74.75, H 11.67, 11.67.

Cinnamoyl-milchsäure-chaulmoogrylester: 33.8 g Milchsäure-chaulmoogrylester wurden mit 16.6 g Zimtsäurechlorid in Stickstoff-

atmosphäre 6 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, in 1 l Äther aufgenommen, mit 4-proz. Kalilauge erschöpfend gewaschen, die äther. Lösung angesäuert, mit Wasser neutral gewaschen und der Cinnamoyl-milchsäure-chaulmoogrylester im Hochvak. fraktioniert. Farbloses Öl vom Sdp._{0.1} 240—250°; n_D^{20} 1.5152.

$C_{30}H_{44}O_4$ (468.35). Ber. C 76.86, H 9.46. Gef. C 76.55, 76.33, H 9.17, 9.28.

Oxyisobuttersäure-chaulmoogrylester: 10.4 g Oxyisobuttersäure wurden mit 26.6 g Chaulmoogrylalkohol im Vak. 4 Stdn. auf 120° erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Der Ester stellt eine farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.1} 195—205° dar; n_D^{20} 1.4617.

$C_{23}H_{40}O_3$ (352.32). Ber. C 74.93, H 11.45. Gef. C 74.78, H 11.80.

Cinnamoyl-oxyisobuttersäure-chaulmoogrylester: 17.6 g Oxyisobuttersäure-chaulmoogrylester wurden mit 8.3 g Cinnamoylchlorid in 100 ccm Benzol in Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Farbloses Öl vom Sdp._{0.01} 240—250°; n_D^{16} 1.5152.

$C_{31}H_{46}O_4$ (482.36). Ber. C 77.12, H 9.61. Gef. C 77.20, H 9.66.

Cinnamoyl-ricinolsäure-chaulmoogrylester: 27.3 g Ricinolsäure-chaulmoogrylester wurden in 50 ccm Benzol mit 20 g Zimtsäurechlorid unter Durchleiten von Stickstoff 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, dann in Äther mit 8-proz. Kalilauge erschöpfend gewaschen. Äther und Benzol wurden im Vak. entfernt, die Reste durch Erhitzen im Hochvakuum. Gelbes Öl, auch im Hochvak. nicht destillierbar.

$C_{45}H_{72}O_4$ (676.57). Ber. C 79.80, H 10.73. Gef. C 79.13, H 10.43.

Mandelsäure-chaulmoogrylester: 30.4 g Mandelsäure wurden in Stickstoffatmosphäre mit 53.2 g Chaulmoogrylalkohol 8 Stdn. auf 180—190° erhitzt. Der rohe Ester wurde in Äther aufgenommen, wiederholt mit 2-n. NaOH ausgeschüttelt und im Hochvak. fraktioniert. Farbloses Öl vom Sdp._{0.1} 220—230°; n_D^{16} 1.4990.

$C_{28}H_{46}O_3$ (400.32). Ber. C 78.00, H 10.07. Gef. C 78.65, 78.58, H 10.17, 10.15.

Cinnamoyl-mandelsäure-chaulmoogrylester: 40 g Mandelsäure-chaulmoogrylester wurden mit 16.6 g Zimtsäurechlorid umgesetzt. Gelbes Öl vom Sdp._{0.05} 280—290°.

$C_{33}H_{48}O_4$ (530.36). Ber. C 79.19, H 8.74. Gef. C 78.13, H 9.03.

Salicylsäure-chaulmoogrylester: 31.3 g Salicylsäurechlorid⁷⁾ wurden mit 53.2 g Chaulmoogrylalkohol in Stickstoffatmosphäre 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Der Rohester wurde in Äther erschöpfend mit 2-n. NaOH geschüttelt und im Hochvak. destilliert. Farbloses Öl vom Sdp._{0.1} 224—226°; n_D^{16} 1.5068.

$C_{35}H_{50}O_3$ (386.30). Ber. C 77.66, H 9.92. Gef. C 78.14, 78.02, H 10.24, 10.26.

Cinnamoyl-salicylsäure-chaulmoogrylester: 38.6 g Salicylsäurechaulmoogrylester wurden mit 16.6 g Zimtsäurechlorid in Stickstoffatmosphäre 6 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Produkt wurde in Äther mit 4-proz. Kalilauge ausgeschüttelt und der Cinnamoyl-salicylsäure-chaulmoogrylester im Hochvak. destilliert. Farbloses Öl vom Sdp._{0.1} 250—260°; n_D^{20} 1.5257.

$C_{34}H_{44}O_4$ (516.35). Ber. C 79.01, H 8.59. Gef. C 78.94, H 9.38.

⁷⁾ Dargestellt nach Deutsch, Reichs-Pat. 284 161 (Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 12, 667).