

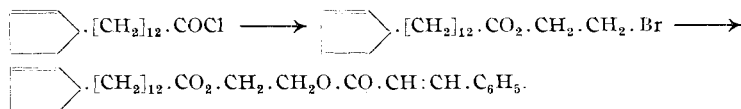
172. Karl Burschkies: Über einige Ester der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure sowie des Chaulmoogryl- und des Hydnocarpylalkohols, III. Mitteilung.

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

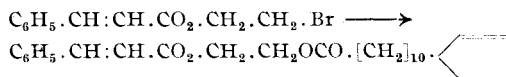
(Eingegangen am 19. April 1939.)

Gemischte Ester der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure mit zweiwertigen Alkoholen oder Glykolen sind bisher chemotherapeutisch nicht geprüft worden. Da nach den Angaben von Schöbl gewisse ungesättigte Säuren, wie die Zimtsäure gegenüber verschiedenen Stämmen von säurefesten Bazillen (Lepra und Tuberkulose) eine entwicklungshemmende und abtötende Wirkung in vitro erkennen ließen, wurden einige gemischte Ester ungesättigter Natur hergestellt, um so die therapeutische Wirksamkeit der Chaulmoograöl-Behandlung zu steigern.

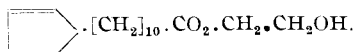
Aus dem Chlorid der Chaulmoograsäure und Äthylenbromhydrin entstand der Chaulmoograsäure- $[\beta$ -brom-äthyl]-ester, der mit zimtsaurem Natrium zum α -Chaulmoogroyl- β -cinnamoyl-glykol umgesetzt wurde.



Aus dem Zimtsäure- $[\beta$ -brom-äthyl]-ester und hydnocarpussaurem Natrium wurde das α -Hydnocarpoyl- β -cinnamoyl-glykol gewonnen.

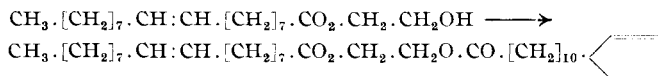


Der Hydnocarpussäure-monoglykolester konnte aus hydnocarpussaurem Natrium und Äthylenbromhydrin gebildet werden.



Die Umsetzung mit Zimtsäurechlorid führte gleichfalls zum α -Hydnocarpoyl- β -cinnamoyl-glykol.

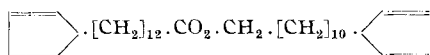
Der aus Äthylenbromhydrin und ölsaurem Natrium gewonnene Monooleoyl-glykolester wurde mit Hydnocarpussäurechlorid zum α -Oleoyl- β -hydnocarpoyl-glykol umgesetzt.



Da der Chaulmoogrylalkohol, wie in einer der letzten Arbeiten berichtet, in Form einiger seiner Carbonsäure-ester bei der auf Mäuse übertragenen Rattenlepra eine günstige Wirkung erkennen ließ, wurden Ester-Alkohole hergestellt, die sowohl den Chaulmoogryl- bzw. Hydnocarpyl- als auch den Säurerest enthielten, Verbindungen, die im Molekül zwei Cyclopentenylreste aufwiesen.

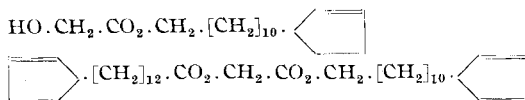
*) I. Mittel.: B. **71**, 233 [1938]; II. Mittel.: B. **71**, 1855 [1938].

Aus Chaulmoograsäurechlorid und Hydnocarpylalcohol entstand der Chaulmoogroyl-hydnocarpylester.



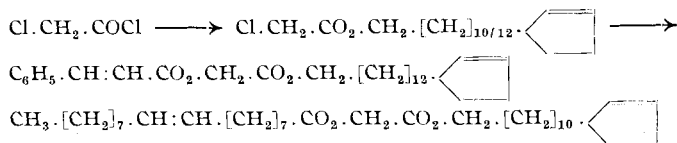
Die Herstellung des Glykolsäure-hydnocarpylesters erfolgte durch Erhitzen des cyclischen Alkohols mit Glykolsäure bei gewöhnlichem oder vermindertem Druck in Stickstoffatmosphäre auf höhere Temperatur.

Der Ester konnte mit Chaulmoograsäurechlorid zum Chaulmoogroyl-glykolsäure-hydnocarpylester umgesetzt werden.



Weitere Ester der Glykolsäure ließen sich über die Chloressigsäure-ester herstellen, die, in Xylol gelöst, mit Natriumsalzen ungesättigter Säuren auf höhere Temperatur erhitzt wurden.

Aus Chloressigsäure-hydnocarpylester und chaulmoograsaurem Natrium entstand der obige Chaulmoogroyl-glykolsäure-hydnocarpylester, während der Cinnamoyl-glykolsäure-chaulmoogrylester aus Chloressigsäure-chaulmoogrylester und zimtsaurem Natrium, der Oleoyl-glykolsäure-hydnocarpylester aus Chloressigsäure-hydnocarpylester und ölsaurem Natrium gebildet wurde.



Die so gewonnenen gemischten Ester stellen teils farblose, teils schwach gelbe ölige Flüssigkeiten dar, die bei Zimmertemperatur zum Teil erstarren und sich nur im Hochvakuum unzersetzt destillieren lassen. Im Tierversuch zeichnen sie sich z. Tl. gegenüber den bekannten Chaulmoograsäure-estern durch bessere Verträglichkeit aus.

Beschreibung der Versuche.

Chaulmoograsäure- $[\beta$ -brom-äthyl]-ester: 29.8 g frisch destilliertes Chaulmoograsäurechlorid wurden in 300 ccm Äther mit 12.5 g Äthylenbromhydrin unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstromes 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nachdem die Chlorwasserstoff-Entwicklung beendet war, wurde das Reaktionsgemisch 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- $[\beta$ -brom-äthyl]-ester bei 0.3 mm destilliert. Sdp._{0.3} 190—192°.

33.40 mg Sbst.: 75.40 mg CO₂, 27.10 mg H₂O. — 6.055 mg Sbst.: 2.910 mg AgBr
C₂₀H₃₅O₂Br (387.19). Ber. C 61.98, H 9.11, Br 20.63.

Gef. „ 61.57, „ 9.08, „ 20.44.

α -Chaulmoogroyl- β -cinnamoyl-glykol: In einem mit Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben wurden 19.4 g Chaulmoograsäure- $[\beta$ -brom-äthyl]-ester in 300 ccm trockenem Xylol unter lebhaftem Rühren mit 12.8 g zimtsaurem Silber 8 Stdn. im Ölbad auf 130° erhitzt. Dann wurde die Xylol-Lösung vom Rückstand abgetrennt. Beim Verdampfen des Lösungsmittels im Vak. hinterblieb das Reaktionsprodukt, das im Hochvakuum der fraktionierten Destillation unterworfen wurde. Schwach gelbes Öl vom Sdp._{0,1} 220—240°; n_D^{20} : 1.5177.

31.35, 35.58 mg Sbst.: 87.73, 99.33 mg CO₂, 26.6, 30.2 mg H₂O.

C₂₉H₄₂O₄ (454.33). Ber. C 76.59, H 9.31.

Gef. „ 76.32, 76.14, „ 9.49, 9.49.

Zimtsäure- $[\beta$ -brom-äthyl]-ester: 83 g Zimtsäurechlorid wurden in 300 ccm Äther mit 62.5 g Äthylenbromhydrin in Stickstoffatmosphäre 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 1 l 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. Er erstarrte bereits in der Vorlage. Farblose Krystalle vom Schmp. 47—48°.

28.51, 27.91 mg Sbst.: 54.74, 53.42 mg CO₂, 11.32, 10.86 mg H₂O.

C₁₁H₁₁O₂Br (254.99). Ber. C 51.77, H 4.34.

Gef. „ 52.36, 52.20, „ 4.44, 4.35.

α -Hydnocarpoyl- β -cinnamoyl-glykol: 65 g trocknes hydnocarpussaures Natrium wurden in 300 ccm Xylol unter stetem Rühren mit 50.8 g Zimtsäure- $[\beta$ -brom-äthyl]-ester umgesetzt. Nach 12-stdg. Rühren und Erhitzen auf 130° wurde das Reaktionsgemisch in 2 l Äther aufgenommen, mit 4-proz. Kalilauge erschöpfend ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das α -Hydnocarpoyl- β -cinnamoyl-glykol im Hochvakuum wiederholt destilliert. Schwach gelbes Öl vom Sdp._{0,1} 230—240°, n_D^{20} : 1.5188.

34.1, 32.62 mg Sbst.: 94.75, 90.87 mg CO₂, 27.6, 26.9 mg H₂O.

C₂₇H₃₈O₄ (426.30). Ber. C 76.00, H 8.99.

Gef. „ 75.78, 75.98, „ 9.05, 9.22.

Hydnocarpoyl-monoglykolester: 30.2 g trocknes hydnocarpussaures Natrium wurden mit 12.5 g Äthylenbromhydrin in 300 ccm trockenem Xylol 24 Stdn. unter lebhaftem Rühren auf 130° Innentemperatur erhitzt. Dann wurde das Xylol im Vak. wegdestilliert, das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen, mit 4-proz. Kalilauge erschöpfend ausgeschüttelt, angesäuert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Hydnocarpoyl-monoglykolester im Hochvakuum destilliert. Schwach gelbes Öl vom Sdp._{0,03} 198—200°; n_D^{20} : 1.4730.

30.08, 28.50 mg Sbst.: 81.1, 76.83 mg CO₂, 30.3, 29.0 mg H₂O.

C₁₈H₃₂O₃ (296.25). Ber. C 72.91, H 10.90.

Gef. „ 73.53, 73.52, „ 11.28, 11.38.

α -Cinnamoyl- β -hydnocarpoyl-glykol: 29.6 g Hydnocarpoyl-mono-glykolester und 11 g trocknes Pyridin wurden in 300 ccm Benzol gelöst und unter gutem Rühren 16.6 g Zimtsäurechlorid in 100 ccm Benzol zugesetzt. Dann wurde unter dauerndem Rühren 48 Stdn. auf 70—80° erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser und Äther aufgenommen, erschöpfend mit 4-proz. Kalilauge geschüttelt, angesäuert und neutral gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abgetrennt, das α -Cinnamoyl- β -chaulmoogroyl-glykol im Hochvakuum wiederholt destilliert. Schwach gelbes Öl vom Sdp._{0,05} 230—235°; n_D^{20} : 1.5115.

3.789, 3.668 mg Sbst.: 10.54, 10.17 mg CO₂, 3.27, 3.13 mg H₂O.

C₂₇H₃₈O₄ (426.30). Ber. C 76.00, H 8.99.

Gef. „ 75.85, 75.60, „ 9.65, 9.54.

Mono-oleoyl-glykol: 62 g Äthylenbromhydrin wurden in 500 ccm Xylol mit 152.1 g ölsauem Natrium 48 Stdn. unter lebhaftem Rühren auf 140° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2-n. Salzsäure erschöpfend ausgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt, der Rückstand in 1 l Äther aufgenommen, mit 4-proz. Kalilauge geschüttelt und, wie oben angegeben, weiterverarbeitet. Das Monooleoylglykol stellt ein schwach gelbes Öl vom Sdp._{0,05} 190—200° dar. n_D^{20} : 1.4600.

3.809, 3.491 mg Sbst.: 10.18, 9.34 mg CO₂, 4.04, 3.67 mg H₂O.

C₂₀H₃₈O₃ (326.30). Ber. C 73.55, H 11.74.

Gef. „ 72.88, 72.95, „ 11.86, 11.76.

α -Oleoyl- β -hydnocarpoyl-glykol: 32.6 g Mono-oleoyl-glykol wurden in 300 ccm Toluol mit 8 g Pyridin und 27.0 g Hydnocarpussäurechlorid unter lebhaftem Rühren 12 Stdn. auf 130° erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Schwach gelbes Öl vom Sdp._{0,15} 270—280°, $n_D^{20.5}$: 1.4685.

3.792 mg Sbst.: 10.63 mg CO₂, 3.86 mg H₂O.

C₃₆H₆₄O₄ (560.51). Ber. C 77.07, H 11.50. Gef. C 76.45, H 11.39.

Chaulmoograsäure-hydnocarpylester: 29.8 g Chaulmoograsäurechlorid wurden mit 23.8 g Hydnocarpylalkohol in Stickstoffatmosphäre 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und mit 8-proz. Kalilauge geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, erschöpfend mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Äther wurde abgetrennt, der Chaulmoograsäure-hydnocarpylester im Hochvakuum wiederholt destilliert. Farbloses Öl vom Sdp._{0,1–0,5} 240—260°. Erstarrt beim Erkalten in der Vorlage. Schmp. 33—34°.

Glykolsäure-hydnocarpylester: 7.6 g Glykolsäure wurden mit 23.8 g Hydnocarpylalkohol in Stickstoffatmosphäre 10 Stdn. auf 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit 2-n. Natronlauge erschöpfend ausgezogen und wie oben angegeben, weiter verarbeitet. Der Glykolsäure-hydnocarpylester wurde im Hochvakuum der fraktionierten Destillation unterworfen. Farbloses Öl vom Sdp._{0,05} 180—210°, das in der Vorlage erstarrt. Schmp. 34.5°.

29.01, 27.95 mg Sbst.: 77.5, 74.9 mg CO₂, 28.6, 28.1 mg H₂O.

C₁₈H₃₂O₃ (296.25). Ber. C 72.91, H 10.89.

Gef. „ 72.88, 73.08, „ 11.03, 11.27

Chaulmoogroyl-glykolsäure-hydnocarpylester: 29.6 g Glykolsäure-hydnocarpylester wurden in 200 ccm Benzol mit 15.8 g Pyridin und 29.8 g Chaulmoograsäurechlorid 12 Stdn. unter lebhaftem Rühren auf 80° erhitzt. Die weitere Verarbeitung erfolgte in der oben angegebenen Weise.

Der Chaulmoogroyl-glykolsäure-hydnocarpylester wurde der fraktionierten Destillation unterworfen. Farbloses Öl vom Sdp._{0.01} 260—280°, das bei gewöhnlicher Temperatur in der Vorlage erstarrt. Schmp. 24—25°.

3.699, 4.290 mg Sbst.: 10.52, 12.23 mg CO₂, 3.70, 4.38 mg H₂O.

C₃₆H₆₂O₄ (558.49). Ber. C 77.35, H 11.19.

Gef. „ 77.55, 77.74. „ 11.19, 11.42.

Chloressigsäure-hydnocarpylester: 11.3 g Chloressigsäurechlorid wurden in 100 ccm Äther mit 23.8 g Hydnocarpyalkohol unter Durchleiten eines indifferenten Gases 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit 2-n. Natronlauge mehrmals durchgeschüttelt und, wie oben angegeben, weiter verarbeitet. Farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.1} 180—190°; n_D^{25} : 1.4692.

3.810 mg Sbst.: 9.59 mg CO₂, 3.47 mg H₂O. — 6.038 mg Sbst.: 2.700 mg AgCl.

C₁₈H₃₁O₂Cl (314.69). Ber. C 68.64, H 9.92, Cl 11.26.

Gef. „ 68.64, „ 10.19, „ 11.06.

Chaulmoogroyl-glykolsäure-hydnocarpylester: 31.4 g Chloressigsäure-hydnocarpylester wurden mit 30.2 g Natriumchaulmoograt unter lebhaftem Rühren 48 Stdn. auf 125° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf das doppelte Volumen mit Wasser verdünnt, mit Äther versetzt, die ätherische Lösung erschöpfend mit 4-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgetrennt, der Chaulmoogroyl-glykolsäure-hydnocarpylester im Hochvakuum wiederholt fraktioniert destilliert. Sdp._{0.01} 260—280°; Schmp. 24—25°.

3.767, 3.768 mg Sbst.: 10.60, 10.60 mg CO₂, 3.79, 3.81 mg H₂O.

C₃₆H₆₂O₄ (558.49). Ber. C 77.35, H 11.19.

Gef. „ 76.73, 76.71, „ 11.25, 11.31.

Cinnamoyl-glykolsäure-chaulmoogrylester: 17 g zimtsaures Natrium wurden mit 34.2 g Chloressigsäure-chaulmoogrylester in 300 ccm Xylol unter stetem Rühren 36 Stdn. auf 130° erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Der Cinnamoyl-glykolsäure-chaulmoogrylester stellt eine schwach gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.05} 240—250° dar; n_D^{24} : 1.5168.

26.90 mg Sbst.: 75.30 mg CO₂, 22.70 mg H₂O.

C₂₉H₄₂O₄ (454.33). Ber. C 76.57, H 9.31. Gef. C 76.34, H 9.44.

Oleoyl-glykolsäure-hydnocarpylester: 30.4 g ölsaures Natrium wurden mit 31.4 g Chloressigsäure-hydnocarpylester in 500 ccm Xylol unter lebhaftem Rühren 60 Stdn. auf 140° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte in der üblichen Weise. Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.03} 260—280°; $n_D^{25.5}$: 1.4678.

35.00, 25.48 mg Sbst.: 98.40, 71.90 mg CO₂, 35.10, 25.80 mg H₂O.

C₃₆H₆₄O₄ (560.51). Ber. C 77.07, H 11.50.

Gef. „ 76.96, 76.67, „ 11.23, 11.33.

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