

Versuch zur Darstellung des Colaminesters der α -Glycerinphosphorsäure:

Es werden 6 g Di-Silbersalz der α -Glycerinphosphorsäure und 3.2 g β -Bromäthylaminhydrobromid in 150 ccm absol. Alkohol unter Einleiten von Stickstoff, Turbinieren und Erhitzen auf 90° zur Reaktion gebracht. Diese tritt schon nach wenigen Min. unter sichtbarer Abscheidung von Silberbromid ein. Nach 5-stdg. Reaktionsdauer erfolgt die Isolierung des Produktes folgendermaßen: es wird zentrifugiert, und nach Abgießen der überstehenden Lösung der Rückstand, der aus Silberbromid und dem Colaminester der α -Glycerinphosphorsäure besteht, mit absol. Alkohol gewaschen. Beim Verreiben des Rückstandes mit Wasser geht der Colaminester in Lösung und wird nach dem Verdampfen des wäsr. Filtrates im Vak. als zähe Masse erhalten. Beim wiederholten Verreiben mit absol. Alkohol wird die Substanz schließlich harzig und haftet dann nach dem Trocknen über P_2O_5 im Vak. fest an den Wandungen des Zentrifugenglases. Sie läßt sich dann mit dem Spatel absprengen und pulverisieren. Schmelzpunkt im zugeschmolzenen Röhrchen: Sintern ab 60°, Schmelzen bei 80–90°.

Das Produkt ist stark hygroskopisch, leicht löslich in Wasser, unlöslich in Methanol, Äthanol und allen organischen Solventien. Zur Analyse wurde die Substanz über P_2O_5 und siedendem Methylchlorid getrocknet.

10.717 mg Sbst.: 0.613 ccm N bei 21°/752 mm. — 9.432 mg Sbst.: 81.49 mg NH_4PO_4 , 14 MoO_3 .

$C_6H_{14}O_6NP$ (215). Ber. P 14.42, N 6.52.

$C_6H_{14}O_6NP + H_2O$ (233.1). Ber. „, 13.32, „, 6.01. Gef. P 12.55, N 6.57.

17. Herbert Arnold: Über Chaulmoogra-Phosphatide.

[Aus d. chem. Abteil. d. „Forschungs-Instituts für Chemotherapie“, Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 15. Dezember 1939.)

Die heute in der Behandlung und in der experimentellen Chemotherapie der Lepra zur Anwendung gelangenden Chaulmoogra-Präparate stellen in der Hauptsache wasserunlösliche Ester der im Chaulmoograöl enthaltenen Chaulmoograsäure und Hydnocarpussäure dar. Zur Verbesserung der Resorptionsverhältnisse war es wünschenswert, Substanzen herzustellen, die in ihrem chemischen Aufbau körpereigenen Stoffen ähnlich sind. Im Hinblick darauf haben Th. Wagner-Jauregg und H. Arnold¹⁾ sowie H. Arnold²⁾ Phosphatidsäuren synthetisiert, deren Di-Natriumsalze kolloidale wäsr. Lösungen geben. Die durch Einführung von Chaulmoograsäureresten in das Molekül der β -Glycerinphosphorsäure entstandenen Chaulmoographosphatidsäuren II und III ließen einen gut feststellbaren chemotherapeutischen Effekt erkennen. So bewirkte das Natriumsalz der 1,3-Dichaulemoogroyl- β -glycerinphosphorsäure (III) bei Lepraratten einen milderden Verlauf der Leprome³⁾. Hr. Prof. R. Kudicke⁴⁾ konnte feststellen, daß sich von allen Derivaten der Chaulmoograsäure, die hier an Lepra-infizierten Mäusen zur Untersuchung gelangten, das Natriumsalz der Monochaulemoogroyl- β -glycerinphosphorsäure (II) am besten bewährte. Eine von Hrn. Prof. R. Prigge vorgenommene Wirkungsprüfung des gleichen Salzes (II) an Tuberkelkulturen ergab, daß dieses schon in 4-fach

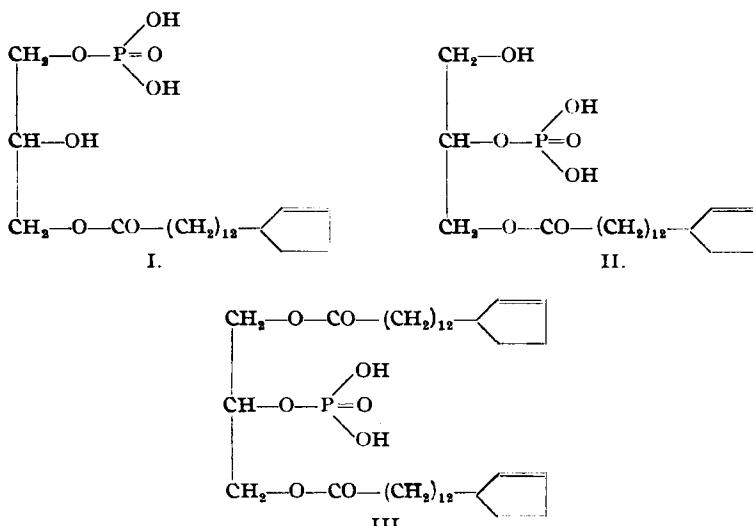
¹⁾ B. 70, 1459 [1937].

²⁾ B. 71, 1505 [1938].

³⁾ Siehe dazu auch Emerson, Anderson u. Leake, Proceed. Soc. exper. Biol. Med. 31, 274 [1933]; Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 48, 247 [1934].

⁴⁾ Med. Welt, im Druck.

verdünnter Lösung die gleiche wachstumshemmende Wirkung entfaltet wie das chaulmoogra-saure Natrium. Die Behandlung Lepra-infizierter Ratten mit dem Natriumsalz der Monochaulmoogroyl- α -glycerinphosphorsäure (I) ließ dagegen keinen besonderen Heileffekt erkennen.



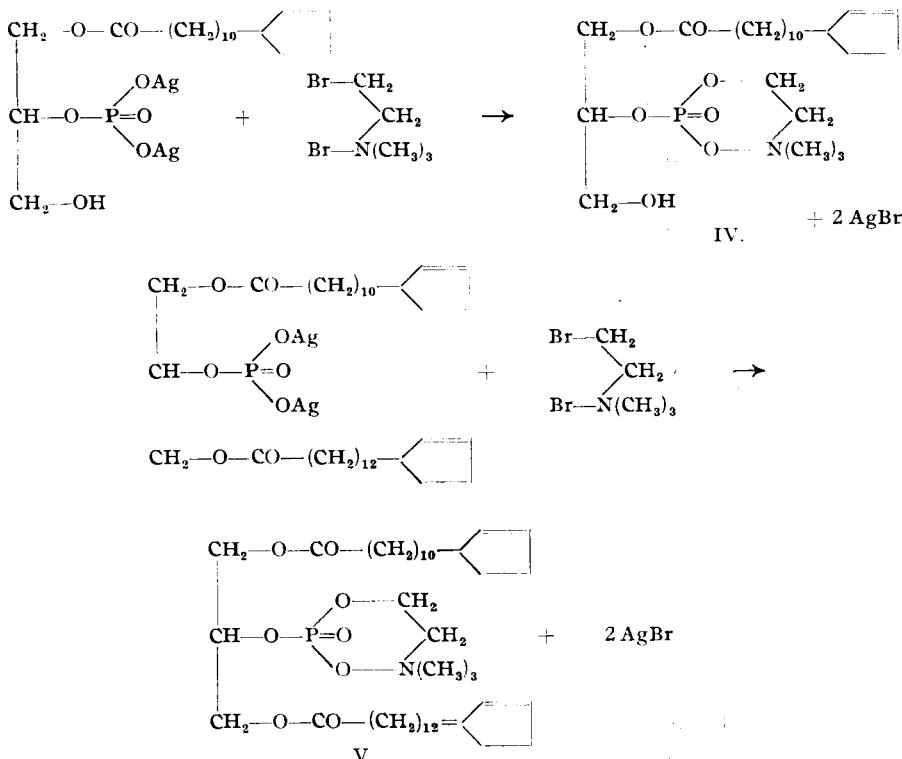
Es bestand die Hoffnung, daß sich die therapeutische Wirkung der Chaulmoogra-Phosphatidsäuren durch Überführung in die entsprechenden Cholinester infolge deren Analogie zu den natürlichen Lecithinen noch steigern ließe. Die Darstellung des Monohydnocharyl- β -glycerinphosphorsäure-cholinesters (IV) sowie des Chaulmoogroyl-hydnocharyl- β -glycerinphosphorsäure-cholinesters (V) erfolgte entsprechend der umstehenden Gleichung durch Umsetzung der getrockneten Di-Silbersalze der Phosphatidsäuren mit Trimethyl-(β -bromäthyl)-ammoniumbromid. Entsprechend der Reaktion der beiden Silberatome mit den beiden Bromatomen des Trimethyl-(β -bromäthyl)-ammoniumbromides sollten dabei die von A. Grün und R. Limpächer⁵⁾ bei den synthetischen Lecithinen erwähnten anhydrischen Formen entstehen. Diese Annahme wurde bestätigt durch die Übereinstimmung der analytischen Daten mit den für die Endosalze errechneten Werten.

Hinsichtlich des Schmelzpunkts und der Löslichkeitverhältnisse weisen die Chaulmoogra-Lecithine weitgehende Ähnlichkeit mit den natürlichen Lecithinen auf. Es sei noch erwähnt, daß sich die Darstellung der beschriebenen Chaulmoogra-Lecithine nach der Methode von J. Kabashima⁶⁾ nicht durchführen ließ.

Leider haben sich die in die Chaulmoogra-Phosphatide gesetzten Hoffnungen hinsichtlich eines gesteigerten Heileffektes bei Ratten-Lepra bisher nicht erfüllt.

⁵⁾ B. 59, 1350 [1926]; B. 60, 147 [1927].

⁶⁾ B. 71, 78, 1071, 1073 [1938].



Beschreibung der Versuche.

Als Ausgangsmaterial für die nachstehend beschriebenen Synthesen diente das Gemisch der Chaulmoograsäure und Hydnocarpussäure, wie es aus dem natürlichen Chaulmoograöl gewonnen wird⁷⁾), da der therapeutische Effekt des Gemisches größer sein soll als derjenige der einzelnen Komponenten. Die analytischen Daten der erhaltenen Produkte stimmen daher abwechselnd mit den theoretischen Werten überein, die erhalten werden, wenn man entweder nur den Chaulmoogroyl-Rest oder nur den Hydnocarpoyl-Rest oder das Mittel aus beiden als Säurekomponente annimmt.

Mono-hydncarpoyl-β-glycerinphosphorsaures Silber.

Eine Lösung von 9 g mono-hydncarpoyl-β-glycerinphosphorsaures Silber in 300 ccm Wasser wird mit 2-n. Essigsäure schwach angesäuert und mit einer Lösung von 9.7 g Silbernitrat in der ausreichenden Menge Wasser versetzt. Die voluminöse weiße Fällung wird nach Zugabe von etwa 400 ccm Alkohol gut durchgerührt und durch Zentrifugieren abgetrennt. Nach dem Abgießen der überstehenden Flüssigkeit wird die Fällung einmal mit wenig Wasser aufgerührt und nach weiterem Zentrifugieren mit

⁷⁾ Die Überlassung dieses Ausgangsmaterials verdanken wir der I. G. Farbenindustrie A. G., Elberfeld.

Alkohol 2-mal in der gleichen Weise ausgewaschen. Nach dem Trocknen über P_2O_5 im braunen Vakuumexsiccator stellt das Silbersalz eine weiße pulverisierbare Masse dar, die sich bei längerem Stehenlassen am Licht dunkel verfärbt. Wegen seiner Unlöslichkeit in Wasser und in organischen Lösungsmitteln ist eine weitere Reinigung nicht durchführbar. Diesem Umstande entsprechend stimmen die Analysenwerte mit den errechneten nicht gut überein.

28.762, 25.561 mg Sbst.: 11.480, 10.167 mg AgCl.

$C_{19}H_{33}O_7P\bar{A}g_2$ (619.96). Ber. Ag 34.80.

$C_{18}H_{34}O_7P\bar{A}g$ (513.08). Ber. „ 21.00. Gef. Ag 30.04, 29.93.

Das erhaltene Silbersalz scheint nach dem analytischen Befund ein Gemisch von Mono- und Di-Silbersalz darzustellen, worin letzteres überwiegt.

Mono-hydnocharyl- β -glycerinphosphorsäure-cholinester (IV).

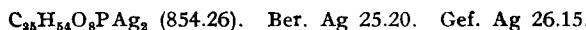
Eine Suspension von 6.4 g mono-hydnocharyl- β -glycerinphosphorsaurem Silber und 2.4 g Trimethyl-(β -bromäthyl)-ammoniumbromid in 200 ccm trocknem Benzol wird in einem Dreihalskolben unter Einleiten von Stickstoff und Turbinieren 6 Stdn. auf 60—70° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung zentrifugiert und die überstehende milchig-trübe Lösung im Vak. bei 30—40° verdampft. Der Rückstand wird mit etwa 200 ccm 99-proz. Alkohol unter schwachem Erwärmen gut verrieben, von Umlöslichem abfiltriert und das klare, schwach gelblich gefärbte Filtrat wieder unter verminderter Druck bei 30° zur Trockne eingedampft. Die rückständige zähe Masse löst sich leicht in wenig Chloroform mit gelber Farbe und wird nach dem Filtrieren mit 10-fachem Überschüß von trocknem Äther ausgefällt. Nach 2-maligem Umfällen aus Chloroform-Äther 1 : 10 wird das Produkt mit wenig Chloroform in ein Rundkölbchen gespült und nach Entfernung des Lösungsmittels im Hochvakuum bei 30° unter Vorlage von P_2O_5 6 Stdn. getrocknet. Es stellt dann eine zähe, gelblich gefärbte Masse von schwach aminartigem Geruch dar und ist in Alkohol, Methanol und Chloroform leicht löslich, in Petroläther vom Sdp. 40° und Aceton sowie Äther unlöslich. In Wasser löst es sich klar mit $pH = 4$. Beim Neutralisieren der wässrigen Lösung mit 2-n. Sodalösung tritt keine Veränderung ein, während beim Versetzen mit 1-n.HCl schwache Trübung, beim Erwärmen der angesäuerten Lösung Abscheidung von Hydnocarpus-säure zu beobachten ist. Ausb. 4 g.

$C_{24}H_{46}O_7NP$ (491.4). Ber. P 6.32, N 2.85. Gef. P 6.71, N 2.56.

Di-hydnocharyl- β -glycerinphosphorsaures Silber.

Es werden 7 g 1.3-Di-hydnocharyl-glycerin in der von Th. Wagner-Jauregg und H. Arnold¹⁾ angegebenen Weise phosphoryliert. Die äther. Lösung der freien Phosphatidsäure wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers geschüttelt und dann im Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit der ausreichenden Menge (etwa 50 ccm) Wasser und 2-n. NaOH bis zur deutlich alkal. Reaktion versetzt, wobei kolloidale Lösung eintritt. Nach vorsichtigem Ansäuern mit verd. Essigsäure wird eine Lösung von 10 g Silbernitrat in wenig Wasser zugesetzt. Das Gesamtvolumen wird mit Alkohol verdoppelt und die Fällung nach etwa 10-stdg. Stehenlassen im Eisschrank durch Zentrifugieren, Auswaschen mit Alkohol von 50% im Zentrifugenglas und nochmaligem Zentrifugieren 2-mal gereinigt. Nach dem Trocknen im braunen Vakuumexsiccator über P_2O_5 wird

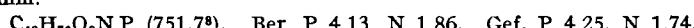
das gelb gefärbte Silbersalz in warmem Benzol gelöst, filtriert und dann durch Zusatz des 4-fachen Volumens Äther-Alkohol 1:3 wieder zur Ausfällung gebracht. Es stellt nach dem Trocknen in der angegebenen Weise ein gelbliches, lichtempfindliches Pulver dar. Ausb. 4 g.



Chaulmoogroyl-hydnocharyl- β -glycerinphosphorsäure-cholinester (V).

In einem Dreihalskolben wird die Lösung von 3.5 g chaulmoogroyl-hydnocharyl- β -glycerinphosphorsaurem Silber in 80 ccm trocknem Benzol mit 1.3 g Trimethyl-(β -bromäthyl)-ammoniumbromid unter Einleiten von Stickstoff, Erhitzen zum Sieden und gutem Turbinieren zur Reaktion gebracht. Nach 18-stdg. Reaktionsdauer wird die Reaktionslösung zentrifugiert, die abgegossene Lösung mit Tierkohle entfärbt und nach dem Filtrieren unter verminderterem Druck bei 30—40° verdampft. Der Rückstand stellt eine braune harzige Masse dar. Zur weiteren Reinigung wird das Produkt in 50 ccm trock. Äther gelöst und im Zentrifugenglas mit der 3-fachen Menge trock. Petroläther vom Sdp. 40° versetzt. Beim Abkühlen in Eis-Kochsalz-Mischung scheidet sich das Produkt als farblose, weiße Masse ab. Sie wird möglichst rasch abzentrifugiert und im Vak.-Exsiccator über P_2O_5 getrocknet. Der Cholinester krystallisiert aus trock. Aceton in mikroskopisch sichtbaren kugeligen Aggregaten und verhält sich nach 2-maliger Umkristallisation hinsichtlich des Schmelzpunkts folgendermaßen: Erweichen ab 70°, Schmelzpunkt bei 170—175° unter Meniskusbildung.

20.122 mg Sbst.: 58.860 mg NH_4PO_4 , 14 MoO_3 . — 5.226 mg Sbst.: 0.072 ccm N bei 23°/751 mm.



Nachfolgende Tafel zeigt die Unterschiede zwischen dem Cholinsalz der Chaulmoogroyl-hydnocharyl- β -glycerinphosphorsäure und dem entsprechenden Cholinester bezüglich der Löslichkeit, während die Schmelzpunkte nicht stark voneinander abweichen:

	Cholinester der 1-Chaulmoogroyl-3-hydnocharyl- β -glycerinphosphorsäure	Cholinsalz der 1-Chaulmoogroyl-3-hydnocharyl- β -glycerinphosphorsäure
Schmelzpunkt	170°—175°	160°—165°
Äther	leicht löslich	schwer löslich
Petroläther, Sdp. 40°	schwer löslich	unlöslich
Methanol	kalt schwer löslich warm leicht löslich	leicht löslich
Alkohol	löslich	leicht löslich
Benzol	leicht löslich	leicht löslich
Aceton	kalt schwer, warm leicht löslich	kalt schwer, warm leicht löslich
Wasser	kolloidal löslich	kolloidal löslich

⁸⁾ Die Summenformel ist für Chaulmoogroyl-hydnocharyl- β -glycerinphosphorsäure-cholinester berechnet, da zur Synthese das Gemisch der beiden Säuren benutzt wurde.