926. **Karl Burschkies:**

Über die Bedeutung zyklischer Säuren und Alkohole für die Chemotherapie der Lepra. I. Mitteilung: Ester der Δ^2-Zyklopentenylessigsäure und des β-Δ^2-Zyklopentenyläthanols.

(Aus dem Forschungsinstitut für Chemotherapie, Frankfurt a. M.).

Eingegangen am 8. November 1940.

Während man sich früher darauf beschränkte, die in den verschiedenen Flacourtiaceenölen enthaltene therapeutisch wirksame Chaulmoogra- und Hydnocarpussäure in Form ihrer Salze oder Ester klinisch zu verwenden, wird seit Jahren von einigen Forschern versucht, Zyklofettsäuren auf synthetischem Wege darzustellen, um so zu besser wirksamen Heilmitteln gegen die Lepra zu gelangen. Shriner und Adams[1]) haben die Synthese der Chaulmoograsäure mit Erfolg durchgeführt, van Dyke und Adams[2]) stellten das höhere Homologe, die Chaulmoogrylessigsäure dar, während Noller und Adams[3]) den einfachsten Vertreter dieser Klasse, die Δ^2-Zyklopentenylessigsäure synthetisierten und auch klinisch erprobten. Dabei war nach den Angaben von Lara[4]) bei einigen Lepraerkrankten eine wenn auch nur geringgradige Besserung erzielt worden.

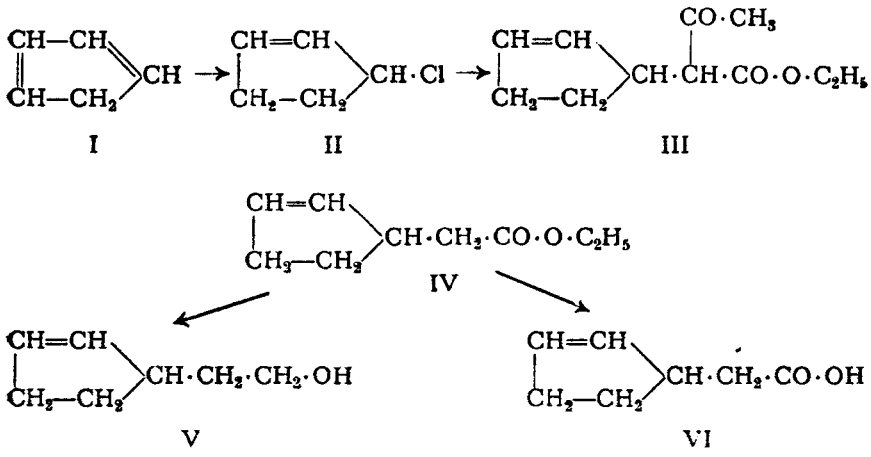
Dies gab mir Veranlassung, durch systematische Studien festzustellen, inwieweit die zyklischen Säuren, insbesondere die niedrigeren Homologen der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure für die Chemotherapie der Lepra von Bedeutung sind. Es wurden einige Ester der Δ^2-Zyklopentenylessigsäure dargestellt, die den Estern der Chaulmoograsäure analog waren, die bereits Eingang in die Therapie der Lepra gefunden haben.

Die Herstellung der Δ^2-Zyklopentenylessigsäure erfolgte nach vereinfachtem Verfahren mit Hilfe der Azetessigestersynthese.

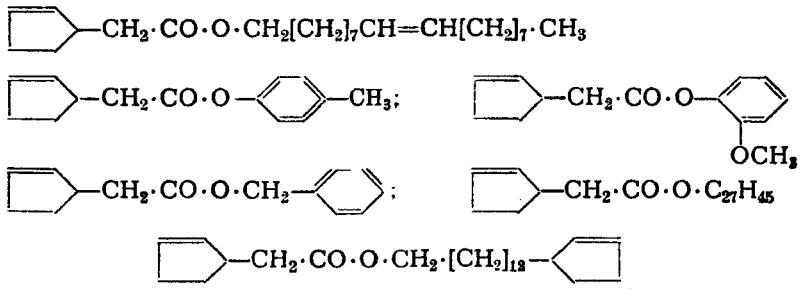
Das aus Dizyklopentadïen durch Destillation gewonnene Zyklopentadïen (I) wurde mit trocknem Chlorwasserstoffgas in das Zyklopentenylchlorid (II) übergeführt, das mit Azetessigester zum Zyklopentenylazetessigester (III) umgesetzt wurde, Durch Entazetylierung wurde der Δ^2-Zyklopentenylessigsäure-äthylester (IV) gewonnen, der mit metallischem Natrium und absolutem Alkohol nach dem bekannten Verfahren von Beauveault-Blanc in den analogen Alkohol, den β-Δ^2-Zyklopentenylalkohol (V) übergeführt wurde. Dabei wurde ein Teil des Esters verseift und als Δ^2-Zyklopentenylessigsäure (VI) zurückgewonnen.

---

[1]) R. L. Shriner und R. Adams, J. Amer. chem. Soc. 47, 2727 (1925).
[2]) R. H. van Dyke und R. Adams. ebenda 48, 2393 (1926).
[3]) C. R. Noller und R. Adams. ebenda 48, 2444 (1926).
[4]) C. B. Lara: Answers to some questions in the questionnaire sent by the League of Nations (Health Organization) Culion Leper Colony o. l. (1930?).



Aus Δ^2-Zyklopentenylessigsäure und Thionylchlorid entstand das Δ^2-Zyklopentenylessigsäurechlorid, das mit Oleinalkohol, p-Kresol, Guajakol, Benzylalkohol, Cholesterin sowie mit Chaulmoogrylalkohol zu den entsprechenden Estern umgesetzt wurde.

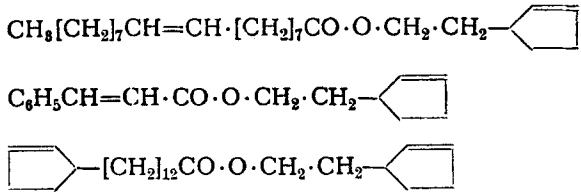


Da nun nicht nur die Chaulmoogra- und die Hydnocarpussäure, sondern auch die ihnen analogen zyklischen Alkohole, der Chaulmoogryl- sowie der Hydnocarpylalkohol in Form ihrer Karbonsäureester, eine günstige Wirkung bei der auf Mäuse übertragenen Rattenlepra entfalten[5]), wurden weiterhin einige Ester des β-Δ^2-Zyklopentenyläthanols hergestellt, über die noch kurz berichtet werden soll.

Aus den Chloriden der Ölsäure sowie der Zimtsäure wurden der Ölsäure-β-Δ^2-Zyklopentenyl-äthanolester sowie der Zimtsäure-β-Δ^2-Zyklopentenyl-äthanolester hergestellt. Durch Umsetzung von

[5]) Karl Burschkies, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 71, 1855 (1938). X Congresso internazionale di chimica, Roma, 15.—21. Mai 1938, 18. Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie. Zbl. Bakteriol. Parasitenkunde Infektionskrankh. Abt. I 144, 240 (1939). S. a. Kudicke, Med. Welt 1940, Seite 30.

Chaulmoograsäurechlorid mit β-Δ^2-Zyklopentenyläthanol gelangten wir zum Chaulmoograsäure-β-Δ^2-Zyklopentenyl-äthanolester, einer Verbindung, die zwei Zyklopentenylreste im Molekül aufweist.



Die hier beschriebenen Ester der Δ^2-Zyklopentenylessigsäure und des β-Δ^2-Zyklopentenyläthanols stellen farblose ölige Flüssigkeiten dar, die sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren lassen. Sie wurden in Lezithinwasser suspendiert und subkutan injiziert. Die biologische Prüfung, die an weißen Mäusen und Ratten durchgeführt wurde, die mit sog. Rattenlepra (Stefansky-Bazillus) infiziert waren, ließ eine starke Toxizität fast aller geprüften Verbindungen erkennen. Dabei konnte bei keinem der infizierten Tiere eine sichtbare Beeinflussung der Rattenlepra festgestellt werden. Aus unseren Versuchsergebnissen ist zu schließen, daß die von Lara klinisch erprobte Zyklopentenylessigsäure in Form ihrer Ester für die Behandlung der Lepra nicht in Frage kommt. In einer der letzten Arbeiten[6]) habe ich berichtet, daß die ungesättigte Bindung im Fünfring der Chaulmoograsäure und der Hydnocarpussäure für das Zustandekommen der therapeutischen Wirksamkeit nicht von Bedeutung ist. Dagegen scheint die Molekularstruktur, insbesondere der Fünfring und die im Molekül enthaltenen 10 bis 12 CH_2-Gruppen, für die therapeutische Wirksamkeit der Chaulmoograpräparate von grundlegender Bedeutung zu sein. Die Einführung von nur einer CH_2-Gruppe in das Molekül der zyklischen Fettsäuren und Alkohole genügt jedenfalls nicht, einen sichtbaren therapeutischen Effekt bei der Rattenlepra zu erzielen.

Beschreibung der Versuche.

Δ^2-Zyklopentenylchlorid: Dizyklopentadien wurde durch Erhitzen mit Eisenspänen und Destillation bei 40 bis 42° zum Zyklopentadien entpolymerisiert. Um eine Rückpolymerisation zu vermeiden, wurde das Zyklopentadien bei —15° in Xylol aufgenommen. In 1 Mol Zyklopentadien wurde sodann 1 Mol trockenes Chlorwasserstoffgas eingetragen. Die Absorption erfolgte rasch, und die Flüssigkeit nahm eine nur schwach gelbe Farbe an. Die Xylol-Lösung des Zyklopentenylchlorids wurde unmittelbar weiter verarbeitet.

Δ^2-Zyklopentenyl-azetessigester: 23 g metallisches Natrium wurden in 100 ccm Xylol geschmolzen und durch lebhaftes Schütteln gepulvert. Sodann wurden 130 g Azetessigester in 500 ccm

[6]) Karl Burschkies, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 73, 405 (1940).

Xylol unter lebhaftem Rühren langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch mit einer Xylollösung versetzt, die etwas mehr als 1 Mol Zyklopentenylchlorid enthielt. Nach heftig verlaufener Reaktion wurde das Ganze noch 6 Stunden am Rückflußkühler auf 130° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser erschöpfend gewaschen, die Xylol-Lösung über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wiederholt fraktioniert destilliert. Der Δ^2-Zyklopentenylazetessigester stellt eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.$_{13}$ 120 bis 122° dar. $n_D^{20} = 1.4610$.

3.765; 3.969 mg Sbst.: 9.33; 9.85 mg CO_2 2.88; 2.99 mg H_2O
$C_{11}H_{16}O_3$ (196.12.) Ber.: C 67.30. H 8.22.
Gef.: C 67.58, 67.68. H 8.56, 8.43

Δ^2-Zyklopentenylessigsäureäthylester: 196 g Zyklopentenylazetessigester wurden mit 23 g metallischem Natrium in 500 ccm abs. Alkohol durch mehrstündiges Kochen am Rückflußkühler zum Zyklopentenylessigsäureäthylester umgesetzt. Der Alkohol wurde sodann abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Wasser erschöpfend gewaschen, mit n-Salzsäure angesäuert und schließlich neutral gewaschen. Die ätherische Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Der Äther wurde entfernt, der Δ^2-Zyklopentenylessigsäureäthylester im Vakuum destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.$_{12}$ 72° bis 75°. $n_D^{19} = 1.4470$.

4.772; 4.788 mg Sbst.: 12.21; 12.30 mg CO_2 3.89; 3.97 mg H_2O.
$C_9H_{14}O_2$ (154.11). Ber.: C 70.08. H 9.16.
Gef.: C 69.78, 70.05. H 9.12, 9.28.

β-Δ^2-Zyklopentenyläthanol: 77 g Zyklopentenylessigsäureäthylester wurden in 600 ccm abs. Alkohol gelöst und unter lebhaftem Rühren mit 50 g metallischem Natrium umgesetzt. Nachdem die stürmische Reaktion beendet war, wurde das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Dann wurden 300 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 2-n-Natronlauge ausgeschüttelt, mit n-Salzsäure angesäuert und mit Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, der Äther entfernt und das zurückgebliebene β-Δ^2-Zyklopentenyläthanol fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.$_{12}$ 77° bis 78°. $n_D^{19} = 1.4719$.

4.472 mg Sbst.: 12.30 mg CO_2, 4.19 mg H_2O.
$C_7H_{12}O$ (112.09). Ber.: C 74.94. H 10.78.
Gef.: C 75.00. H 10.48.

Δ^2-Zyklopentenylessigsäure: Die bei der Herstellung des β-Δ^2-Zyklopentenyläthanols abfallende alkalische 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 Zyklopentenylessigsäure im Vakuum destilliert. Farblose Flüssigkeit vom $Sdp._{13}$ 115° bis 116°. $n_D^{18.5} = 1.4675$.

3.398; 5.600 mg Sbst.: 8.24; 13.58 mg CO_2, 2.39; 4.01 mg H_2O.
$C_7H_{10}O_2$ (126.08). Ber.: C 66.57. H 7.98.
Gef.: C 66.13, 66.13. H 7.87, 8.01.

Δ^2-Zyklopentenylessigsäure-chlorid: 126 g Zyklopentenylessigsäure wurden mit 240 g Thionylchlorid bei 0° umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann noch ½ Stunde auf 70° erhitzt, das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck entfernt und das Zyklopentenylessigsäurechlorid im Vakuum wiederholt destilliert. Farblose Flüssigkeit vom $Sdp._{12}$ 59° bis 60° $n_D^{21} = 1.4738$.

4.499 mg Sbst.: 9.45 mg CO_2, 2.54 mg H_2O.
C_7H_9OCl (144.52). Ber.: C 58.12. H 6.28.
Gef.: C 57.92. H 6.39.

Δ^2-Zyklopentenylessigsäure-oleïnester: 14.4 g Zyklopentenylessigsäure-chlorid wurden mit 26.8 g Oleïnalkohol unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstromes umgesetzt. Nachdem die Chlorwasserstoffentwicklung beendet war, wurde das Reaktionsgemisch noch kurze Zeit auf 60° erhitzt, in Äther aufgenommen, mit 2-n-Natronlauge wiederholt geschüttelt, die ätherische Lösung angesäuert, mit Wasser wiederholt gewaschen und getrocknet. Der Äther wurde entfernt, der zurückgebliebene Zyklopentenylessigsäureoleïnester im Hochvakuum destilliert. Farbloses Öl vom $Sdp._{0.05}$ 200 bis 210°. $n_D^{20} = 1.4712$.

5.777; 4.640 mg Sbst.: 16.90; 13.53 mg CO_2, 6.09; 4.80 mg H_2O.
$C_{25}H_{44}O_2$ (376.35). Ber.: C 79.71. H 11.78.
Gef.: C 79.78, 79.52. H 11.80, 11.58.

Δ^2-Zyklopentenylessigsäure-benzylester: 14.4 g Zyklopentenylessigsäure-chlorid wurde mit 10.8 g Benzylalkohol in 200 ccm abs. Benzol in Stickstoffatmosphäre zum Benzylester umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und, wie oben angegeben, weiter verarbeitet. Farblose Flüssigkeit vom $Sdp._{12}$ 160°. $n_D^{19} = 1.5200$.

4.410; 4.008 mg Sbst.: 12.53; 11.40 mg CO_2, 2.90; 2.68 mg H_2O.
$C_{14}H_{16}O_2$ (216.12). Ber.: C 77.73. H 7.46.
Gef.: C 77.48, 77.56. H 7.36, 7.48.

Δ^2-Zyklopentenylessigsäure-p-Kresolester: 14.4 g Zyklopentenylessigsäure-chlorid wurden in 200 ccm Benzol gelöst und unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstromes mit 10.8 g p-Kresol umgesetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Farblose Flüssigkeit vom $Sdp._{0.2}$ 135° bis 140°. $n_D^{18} = 1.5188$.

3.844; 4.496 mg Sbst.: 10.93; 12.77 mg CO_2, 2.64; 3.00 mg H_2O.
$C_{14}H_{16}O_2$ (216.12). Ber.: C 77.73. H 7.46.
Gef.: C 77.54, 77.46. H 7.69, 7.47.

Δ^2-Zyklopentenylessigsäure-guajakolester: 14.4 g Zyklopentenylessigsäure-chlorid wurden in 200 ccm Benzol mit 12.4 g Guajakol zum Zyklopentenylessigsäureguajakolester umgesetzt. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.$_{0.2}$ 140° bis 145°. $n_D^{23} = 1.5246$.

4.465 mg Sbst.: 11.86 mg CO_2, 2.78 mg H_2O.
$C_{14}H_{16}O_3$ (232.12). Ber.: C 72.37. H 6.94.
Gef.: C 72.43. H 6.97.

Δ^2-Zyklopentenylessigsäure-chaulmoogrylester: 14.4 g Zyklopentenylessigsäurechlorid wurden mit 26.6 g Chaulmoogrylalkohol in Stickstoffatmosphäre zum Zyklopentenylessigsäure-chaulmoogrylester umgesetzt. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.$_{0.1}$ 220° bis 230°. $n_D^{19.5} = 1.4770$.

4.351 mg Sbst.: 12.79 mg CO_2, 4.36 mg H_2O.
$C_{25}H_{42}O_2$. (374.33). Ber.: C 80.14. H 11.31.
Gef.: C 80.16. H 11.21.

Δ^2-Zyklopentenylessigsäure-cholesterinester: 14.4 g Zyklopentenylessigsäure-chlorid wurden mit 38.6 g Cholesterin in 500 ccm Benzol unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstromes 6 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, wiederholt mit 2-n-Natronlauge ausgeschüttelt, die ätherische Lösung angesäuert, mit Wasser erschöpfend gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Zyklopentenylessigsäure-cholesterinester wiederholt aus Azeton umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 107°.

3.904 mg Sbst.: 11.86 mg CO_2, 4.09 mg H_2O.
$C_{34}H_{54}O_2$. (494.43). Ber.: C 82.52. H 11.01.
Gef.: C 82.84. H 11.72.

Ölsäure-β-Δ^2-zyklopentenyl-äthanolester: 30 g Ölsäurechlorid wurden mit 11.2 g β-Δ^2-Zyklopentenyläthanol in 100 ccm Benzol auf dem Wasserbad unter Durchleiten eines indifferenten Gasstromes umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit 4%iger Kalilauge gewaschen und, wie oben angegeben, weiter verarbeitet. Farbloses Öl vom Sdp.$_{0.1}$ 210°. $n_D^{20} = 1.4693$.

3.530; 4.300 mg Sbst.: 10.35; 12.60 mg CO_2, 3.78; 4.50 mg H_2O.
$C_{25}H_{44}O_2$ (376.35). Ber.: C 79.71. H 11.79.
Gef.: C 79.95, 79.90. H 11.98, 11.71.

Zimtsäure-β-Δ^2-zyklopentenyl-äthanolester: 16.6 g Zimtsäurechlorid wurden in 50 ccm Benzol mit 11.2 g β-Δ^2-Zyklopentenyläthanol in Stickstoffatmosphäre 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Benzol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und mit

4%iger Kalilauge gewaschen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Der Zimtsäure-β-Δ^2-zyklopentenyl-äthanolester stellt eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.$_{0.05}$ 168° dar. $n_D^{15} = 1.5663$.

4.415; 4.399 mg Sbst.: 12.79; 12.75 mg CO_2, 3.04; 2.94 mg H_2O.
$C_{16}H_{18}O_2$ (242.14). Ber.: C 79.30. H 7.49.
Gef.: C 79.00, 79.04. H 7.71, 7.48.

Chaulmoograsäure-β-Δ^2-zyklopentenyl-äthanolester: 29.8 g frisch destilliertes Chaulmoograsäurechlorid wurden in 100 ccm Benzol mit 11.2 g β-Δ^2-Zyklopentenyläthanol in Stickstoffatmosphäre zum Chaulmoograsäure-β-Δ^2-zyklopentenyl-äthanolester umgesetzt. Farbloses Öl vom Sdp.$_{0.05}$ 196°. $n_D^{15} = 1.4770$.

4.313 mg Sbst.: 12.60 mg CO_2, 4.35 mg H_2O.
$C_{25}H_{42}O_2$ (374.33). Ber.: C 80.14. H 11.31.
Gef.: C 79.66. H 11.29.

Herrn A. Schickedanz bin ich für fleißige und geschickte Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

---

927. Gábor Vastagh:

Die Bestimmung von Vitamin A, besonders in Arzneipräparaten. I. Teil.

Mitteilung aus der Chemischen Abteilung des K. Ungarischen Staatl. Hygienischen Institutes, Budapest.

Eingegangen am 23. Dezember 1940.

Seitdem das Vitamin A von der Medizin nicht nur zur Heilung bzw. Verhütung von gewissen Avitaminosen, sondern auch in der Medikation von verschiedenen anderen Krankheiten verwendet wird, mehren sich die Vitamin A allein oder kombiniert mit anderen Vitaminen enthaltenden Arzneipräparate. Der Arzneimittelkontrolle erwächst daher die Aufgabe, den Vitamin-A-Gehalt dieser Präparate festzustellen. Neben dem altbekannten Lebertranöl gibt es heute eine ganze Menge Arzneipräparate, welche Vitamin A in Form von Vitaminkonzentrat, hergestellt durch Verseifung von Leberölen verschiedener Seefischarten und Abtrennung des Unverseifbaren, enthalten und als ölige Lösungen, Dragées, Schokoladentabletten usw. in den Verkehr gebracht werden.

Doch auch in der Lebensmittelchemie, Ernährungslehre sowie Biologie ist die Ermittlung des Vitamingehaltes von großer Wichtigkeit. Mit letzteren Fragen beschäftigte ich mich jetzt nicht, doch lassen sich die vorgeschlagenen Versuchsbedingungen usw. sinngemäß auch bei der Lösung solcher Fragen verwenden.

Wenn man vom Tierversuche, welcher teuer, zeitraubend und umständlich ist, absieht, gibt es zur Bestimmung des Vitamins A zwei