

Äther erschöpfend aus. Aus den vereinigten ätherischen Lösungen kristallisiert die Base nach kurzer Zeit in langen büschelförmig angeordneten goldgelben Nadeln. Zur Reinigung löst man aus wenig Methanol um.

Schmelzpunkt 122°.

$C_{22}H_{23}O_5N_3$ (409,2)	Ber.: C 64,50	H 5,67	N 10,26
	Gef.: „ 64,50	„ 5,69	„ 10,34

Salzsaures Salz des 1-Piperidino-2-(o-nitro-benzyliden)-butanon-(3) (IX):

In 5 g Piperidinobutanon<sup>4)</sup> werden bei Raumtemperatur 5 g o-Nitrobenzaldehyd gelöst. Nach dreitägigem Stehenlassen nimmt man mit 50 ml Äther auf und schüttelt mit 6 ml n/1 Salzsäure aus. Die wäßrige Phase wird verworfen. Nunmehr extrahiert man in 2 Anteilen mit je 15 ml n-Salzsäure. Aus den wäßrig-salzsauren Lösungen kristallisiert nach kurzer Zeit das salzsaure Salz der Base IX in nahezu 70%iger Ausbeute aus. Nach dem Absaugen, Waschen mit Aceton und Umlösen aus Äthanol erhält man derbe, gegen 240° unter Zersetzung schmelzende Stäbchen. Das Salz ist in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht löslich.

$C_{16}H_{23}O_4N_2Cl$ (342,9)	Ber.: C 56,10	H 6,72	N 8,19	Cl 10,37
	Gef.: „ 55,64	„ 6,88	„ 8,18	„ 10,33

<sup>4)</sup> C. Mannich und W. Hof, Arch. Pharmaz. Ber. deutsch. pharmaz. Ges. 265, 589 (1927)

Anschrift: Benno Reichert, München, Richard-Strauß-Str. 36.

1709. H. P. Kaufmann und M. M. Deshpande

## Über den optisch-aktiven Chaulmoogra-aldehyd\*)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Münster

(Eingegangen am 8. August 1958)

Natürliche Fette, deren Glyceride cyclische und optisch-aktive Fettsäuren enthalten, verdienen ein besonderes Interesse, und zwar nicht nur wegen noch ungeklärter genetischer Zusammenhänge, sondern auch weil sich unter ihnen wichtige Heilmittel befinden. Fettsäuren der genannten Art begegnen wir in den Samenölen der Flacourtiaceen. Die bekanntesten Vertreter dieser Familie sind *Hydnocarpus Wightiana* und *Hydnocarpus Kurzii*, aus denen Marattiöl und Chaulmoograöl gewonnen werden. Letzteres wurde schon im indischen Ayurvedic-System der Medizin zur Behandlung von Hautkrankheiten angewandt. Seine Beschreibung unter dem Namen „Tuvarka“ ist in dem bekannten altindischen Medizinbuch von SUSRUTA, dem „SUSRUTA SAMHITA“, zu finden.

In Europa wurden seine therapeutischen Eigenschaften durch pharmakologische Untersuchungen von A. Mouat<sup>1)</sup> bekannt. Mehrere europäische Forscher bestätigten seine Ergebnisse und gebrauchten dieses Öl zur Behandlung von Psoriasis, Ekzemen und anderen Hautkrankheiten. Es folgten zahlreiche Untersuchungen mit dem Ziele, die für den therapeutischen Effekt verantwortliche Verbindung des Chaulmoograöls aufzufinden. Im Jahre

\*) Studien auf dem Fettgebiet, 206. Mitteilung, Herrn Prof. Dr. Bodendorf zum 60. Geburtstag.

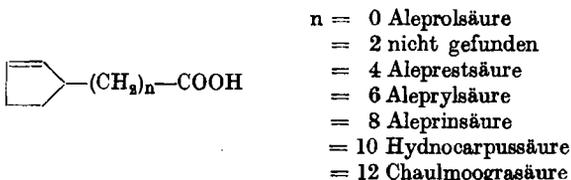
<sup>1)</sup> Indian Ann. Med. Sci. 1, 646 und Amer. J. med. Sci. 30, 493.

1897 konnte *R. Moß*<sup>2)</sup> die Chaulmoograsäure isolieren, die dann von *L. Roux* zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen gebraucht wurde. Ihre therapeutische Wirkung schrieb er der Ungesättigtheit der Säure zu.

Bis 1940 galten die gemischten Glyceride des Chaulmoograöls als beste Arzneistoffe gegen Lepra<sup>3)</sup>. Unerwünschte Effekte, z. B. Schmerzen nach intramuskulärer Applikation, führten zu Versuchen mit anderen Estern der ungesättigten Säuren des Chaulmoograöls. Besonders Chaulmoogra- und Hydnocarpussäure-methylester wurden in größerem Umfang angewandt (Antileprol). Auch andere Ester, nämlich die Capryl-, Allyl-, o-, m-, p-Kresol- und Hydrochinon-Ester, fanden Eingang in die Praxis. *R. Adams*<sup>4)</sup>, der umfangreiche Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen der pharmakologischen Aktivität und der Struktur dieser ungesättigten Säuren des Chaulmoograöls durchführte, kam zu dem Ergebnis, daß das Molekulargewicht und die mit diesem zusammenhängenden physikalischen Eigenschaften (Oberflächenspannung u. dgl.) für die oben beschriebene Aktivität von größerer Bedeutung sind als die eigentliche chemische Struktur. Andererseits zeigte *Th. Wagner-Jauregg*<sup>5)</sup>, daß die Wirksamkeit der Chaulmoograsäure durch Ab-sättigung ihrer Doppelbindung mit Rhodan verloren geht, während bei Er-satz der COOH-Gruppe durch den Rhodanrest ein deutlicher antileprotischer Effekt erhalten bleibt. *H. P. Kaufmann* und *H. Dreher*<sup>6)</sup> unternahmen ausgedehnte Versuche, den Effekt der Chaulmoograsäure mit den bekannten Wirkungen von Antipyrin, p-Amino-azobenzol, o-Toluol-azo-o-toluidin und p-Aminophenylarsinsäure in geeigneter Weise durch die Synthese neuer Verbindungen zu kombinieren.

Die endgültige Strukturaufklärung der Chaulmoogra- und Hydnocarpussäure verdanken wir den Arbeiten von *R. Adams* und *R. L. Shriner*<sup>7)</sup>, die den endständigen Cyclopentenyl-Ring erkannten. Die Bestätigung dafür lieferten *G. A. Perkins* und *A. O. Cruz*<sup>8)</sup> sowie *K. V. Bokil* und *K. S. Nargund*<sup>9)</sup>, denen die Totalsynthese beider Säuren gelang.

Über weitere Bestandteile des Chaulmoograöls und verwandter Öle herrschte lange Zeit Unklarheit. Erst 1939 berichteten *H. I. Cole* und *H. T. Cardoso*<sup>10)</sup> über ihre Zusammensetzung und stellten neben dem Vorkommen von Öl- und Palmitinsäure die Anwesenheit der folgenden Säuren sicher:



Wie aus der Formel ersichtlich ist, handelt es sich um aliphatische Carbonsäuren unterschiedlicher Kettenlänge mit einem endständigen Cyclopentenyl-Rest.

<sup>2)</sup> Desprez. These. Pharm. Paris 1900.

<sup>3)</sup> *A. Burger*, „Medicinal Chemistry“, Vol. II, S. 838 (1951).

<sup>4)</sup> *Clin. Med. Surgery*, 35, 747 (1928).

<sup>5)</sup> *Angew. Chem*, 54, 195 (1942).

<sup>6)</sup> Dissertation Münster 1938.

<sup>7)</sup> *J. Amer. chem. Soc.* 47, 2727 (1925).

<sup>8)</sup> *J. Amer. chem. Soc.* 49, 1070 (1927).

<sup>9)</sup> *Proc. Indian Chem. Soc.* 13 A, 233 (1941).

<sup>10)</sup> *J. Amer. chem. Soc.* 61, 2349, 2351, 3442 (1939).

Als Hauptbestandteile treten in Ölen der vorgenannten Art Hydnocarpus- und Chaulmoogra-säure auf. Der Gehalt von Öl- und Palmitinsäure beträgt nur 20% der Gesamtfettsäuren. Die aufgeführten niederen Homologen der Chaulmoogra-säure liegen in sehr geringen Mengen, insgesamt 0,1—1%, vor. In vielen Fällen wurde ihre Anwesenheit nur vermutet bzw. aus der optischen Drehung und den Kennzahlen berechnet. Die Ermittlung der Zusammensetzung bereitet dem Analytiker infolge der ähnlichen Löslichkeitseigenschaften der gleichzeitig anwesenden geradkettigen Fettsäuren erhebliche Schwierigkeiten. Die übliche Bleisalz-Alkohol-Methode zur Abtrennung der gesättigten von den ungesättigten Säuren ist wegen der ebenfalls geringen Löslichkeit der Bleisalze der ungesättigten cyclischen Fettsäuren nicht anwendbar. Eine Möglichkeit besteht in der Abtrennung der begleitenden Ölsäure durch Kristallisation der Gesamtfettsäuren aus 80%igem Aceton und anschließender fraktionierter Destillation der erhaltenen Säuren in Form ihrer Äthylester. Die Abtrennung von der Palmitinsäure ist jedoch auf diese Weise nicht möglich, da sie mit den cyclischen Fettsäuren zusammen auskristallisiert. Aus den erhaltenen Fraktionen des Destillats kann die Zusammensetzung des Chaulmoograöls mit Hilfe von Jodzahl und optischer Drehung angenähert berechnet werden. Infolge der erwähnten komplexen Zusammensetzung des Chaulmoograöls und ähnlicher Öle läßt diese Bestimmungsweise aber viel zu wünschen übrig. Dagegen gelang es, die von dem einen von uns und seinen Mitarbeitern auf das Fettgebiet übertragene Papier-Chromatographie mit Erfolg auf cyclische Fettsäuren bzw. Gemische, die dieselben enthalten, zu übertragen<sup>11)</sup>.

Nachstehend wird die Synthese des bisher nicht bekannten optisch-aktiven Chaulmoogra-aldehyds und seines Thiosemicarbazons im Hinblick auf therapeutische Zwecke beschrieben. Die Bedeutung der optischen Aktivität für die pharmakologische Wirkung ist zur Genüge bekannt.

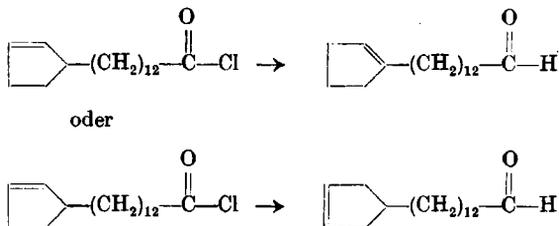
Bereits im Jahre 1938 versuchten *Th. Wagner-Jauregg* und *E. Voigt*<sup>12)</sup> den optisch-aktiven Chaulmoogra-aldehyd herzustellen. Sie gingen nicht von reiner Chaulmoogra-säure, sondern von einer Mischung derselben mit Hydnocarpussäure aus. Diese Mischung bezeichneten sie als „Hydnocaulsäure“. Aus dem daraus dargestellten Säurechlorid erhielten sie durch Rosenmund-Reduktion ein optisch inaktives Gemisch isomerer Aldehyde. Die Unbrauchbarkeit der Rosenmund-Reduktion zur Herstellung ungesättigter Fettaldehyde geht aus Beobachtungen von *H. P. Kaufmann* und *H. Kirschneck*<sup>13)</sup> hervor. Allgemein muß unter Hydrierungsbedingungen mit einer Verschiebung und Elaidinierung der Doppelbindungen gerechnet werden. *Th. Wagner-Jauregg* sprach die Annahme aus, daß die Inaktivierung des erhaltenen Aldehydgemisches zwei Ursachen haben könnte, nämlich einmal die Racemisierung, wie sie von *W. S. Hinegardner*<sup>14)</sup> gelegentlich der Herstellung von Chaulmoogranitril aus dem Amid beobachtet worden ist, oder die Verschiebung der Doppelbindung innerhalb des Ringes:

<sup>11)</sup> Fette. Seifen. Anstrichmittel 60, 645 (1958).

<sup>12)</sup> Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 1973 (1938).

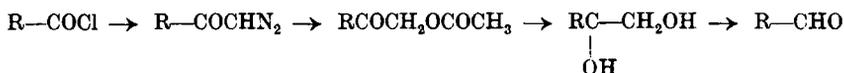
<sup>13)</sup> Fette u. Seifen 55, 851 (1953).

<sup>14)</sup> J. Amer. chem. Soc. 55, 2831 (1935).



Dies kommt einem Verlust des Asymmetriezentrums gleich. Um die geschilderten Schwierigkeiten bei der Synthese eines optisch-aktiven Chaulmoograaldehyds zu überwinden, mußte daher ein Verfahren zur Anwendung kommen, das die Erhaltung des asymmetrischen C-Atoms gewährleistet.

Die Methoden zur Aldehyd-Herstellung sind so zahlreich, daß hier nur auf eine neuere Zusammenfassung verwiesen werden kann<sup>15</sup>). Die oben gestellten Bedingungen erfüllen jedoch nur sehr wenige Methoden. Ein Verfahren, das sich zur Herstellung sowohl gesättigter als auch ungesättigter Aldehyde in gleicher Weise eignet, ist die Synthese von *C. Grundmann*<sup>16</sup>). Sie besteht in einer Kombination verschiedener, gut durchgearbeiteter Reaktionsstufen. Hierbei geht man vom Säurechlorid aus und überführt dieses in das Diazoketon, welches dann mit Eisessig in das Acetoxyketon umgewandelt wird. Durch Reduktion der Ketogruppe nach *Meerwein-Ponndorf* oder mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>17</sup>) kommt man zum 1,2-Diol, das nun nach oxydativer Spaltung einen Aldehyd mit gleicher C-Zahl wie die Ausgangssäure liefert. Die Reaktion verläuft also wie folgt:



Dieses Verfahren wurde von *C. Grundmann* zur Synthese von Oleyl-, Elaidyl- und anderen mono-ungesättigten Aldehyden mit unterschiedlichen Ausbeuten angewandt. Durch Einführung der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion an Stelle der *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion war es *H. P. Kaufmann* und *H. Kirschnek*<sup>18</sup>) möglich, dem Verfahren auch mehrfach ungesättigte Fettaldehyde, wie 9, 12 Linol-, 9, 12, 15-Linolen- und  $\beta$ -Elaeostearyl-aldehyd, zugänglich zu machen. Auf Grund dieser Tatsachen wurde auch für das vorliegende Problem dieser Syntheseweg eingeschlagen. Da jedoch die Herstellung eines optisch-aktiven Aldehyds nach dieser Methode bisher im Schrifttum nicht verzeichnet ist (*Grundmann* hat bei dem von ihm dargestellten Citronellal keine Angabe über die Erhaltung der optischen Aktivität gemacht), war es erforderlich, jede Reaktionsstufe noch besonders durch die spezifische Drehung und das IR-Spektrum zu verfolgen.

<sup>15</sup>) Methoden der Org. Chemie (*Houben-Weyl*), 4. Aufl., Bd. 7/1.

<sup>16</sup>) Liebigs Ann. Chem. 524, 31 (1936).

<sup>17</sup>) *H. Kirschnek*, Dissertation Münster 1957.

<sup>18</sup>) Fette, Seifen, Anstrichmittel, im Druck.

## a) Herstellung reiner Chaulmoogra-säure

Die Hauptbestandteile des Chaulmoograöls sind Chaulmoogra-säure und Hydnocarpussäure, während Palmitin- und Ölsäure nur in untergeordneten Mengen darin vorkommen. Da, wie bereits an anderer Stelle ausgeführt, die Abtrennung der ungesättigten von den gesättigten Fettsäuren mit Hilfe der Bleisalz-Trennung hier nicht möglich ist, wurde zur Gewinnung der Chaulmoogra- und Hydnocarpussäure die destillative Trennung der Ester in Angriff genommen. Wegen der günstigeren Siedepunktunterschiede der Äthylester im Vergleich zu den Methylestern kamen erstere zur Anwendung.

Zu diesem Zwecke verseifte man Chaulmoograöl (*Hydnocarpus Kurzii*) und isolierte die Fettsäuren in üblicher Weise. Durch Kristallisation der so erhaltenen Gesamtfettsäuren aus Aceton (100 g in 500 ml 80%igem Aceton) bei 0° C entfernte man den größten Teil der in Lösung bleibenden Ölsäure. Der abfiltrierte Niederschlag wurde nun mit 3 Teilen Äthanol und einigen Tropfen Schwefelsäure in der Wärme verestert. Alle Operationen führte man unter inerter Gasatmosphäre durch. 450 g der so gewonnenen Äthylester wurden nun in einer Labodest-Apparatur<sup>19)</sup> der fraktionierten Destillation unterworfen. Die Höhe der Kolonne betrug 1500 mm, ihr Durchmesser 40 mm. Sie war mit einem elektrisch geheizten Mantel isoliert. Der Temperaturunterschied zwischen Kolonnenkopf und Destillationsblase wurde durch automatische Regulierung auf 30° C gehalten. Das Rücklaufverhältnis lag bei 1 : 40. Mit Hilfe einer automatischen Steuerung konnte mit einem konstanten Druck von 7 mm Hg-Säule gearbeitet werden. Insgesamt wurden 26 Fraktionen aufgefangen und von jeder Fraktion spezifische Drehung und Erstarrungspunkt bestimmt. Danach ließen sich die Fraktionen wie folgt zusammenfassen:

Tabelle 1

Fraktion	Std. ° C	Menge in g	Spez. Drehung	Erstarrungs- punkt ° C
1)	1	bis 180	16	—
2)	2—12	185—186	102	61,5°
3)	13—18	186—203	80	No. 16 fest bei Z. T.
4)	19—21	203—210	60	52,3°—53,4°
5)	21—26	210—211	90	0,1—1° —1,3

Die Chaulmoogra-säure befand sich in den letzten Fraktionen, die in der obigen Tabelle 1 unter 5) zusammengefaßt sind. Dieser Anteil wurde mit alkoholischer Kalilauge verseift und die freigesetzte Chaulmoogra-säure aus 90%igem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 65 g. Die Reinheit geht aus folgenden Konstanten hervor:

Schmp. 68° C    Spez. Drehung  $[\alpha]^{21}_D = 60^\circ$     Jodzahl = 90

Ferner wurde das IR-Spektrum aufgenommen. Da aber allgemein die Unterschiede zwischen cyclischer und offenkettiger Fettsäure-Struktur im IR-Spektrum nur sehr wenig zum Ausdruck kommen, wurde darüber hinaus auch noch ein Röntgendiagramm angefertigt (Abb. 1).

<sup>19)</sup> Fette u. Seifen 55, 284 (1953).

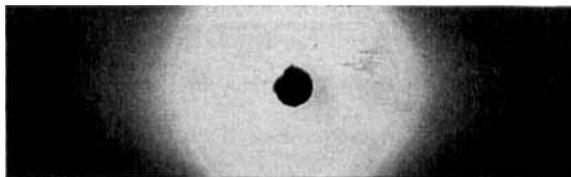


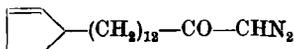
Abb. 1. Röntgendiagramm der Chaulmoograsäure.

## b) Darstellung des Chaulmoograsäurechlorids

*Th. Wagner* und Mitarbeiter<sup>12)</sup> und *T. Malkin* und *A. Gupta*<sup>20)</sup> beschrieben die Darstellung des Chaulmoograsäurechlorids durch langsames Zutropfen von  $\text{SOCl}_2$  zu der geschmolzenen Säure und 2stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad. Trotz Einhaltung dieser Vorschrift und vorhergehender sorgfältiger Reinigung des Thionylchlorids ergaben die eigenen Versuche unbefriedigende Ausbeuten. Bekanntlich eignet sich auch  $\text{SOCl}_2$  weniger für ungesättigte Verbindungen. Die weiteren Versuche wurden daher mit Oxalylchlorid vorgenommen. Dieses Reagens wird wegen seiner milden Wirkung unter Schonung der Doppelbindungen von *T. R. Wood* und *F. L. Jackson*<sup>21)</sup> für ungesättigte Fettsäuren empfohlen.

35 g Chaulmoograsäure wurden mit 20 g Oxalylchlorid 2 Stdn. auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Reagens im Vakuum destillierte man das gebildete Säurechlorid an der Ölpumpe. Bei 1 mm Hg und 169–172° C ging das Chaulmoograsäurechlorid als farblose Flüssigkeit über. Ausbeute 32 g (85% d. Th.).

## c) Darstellung des 1-Diazo-14-(cyclopenten-(2')-yl)-n-tetradecanon-2



Die Herstellung des Diazoketons erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift von *F. Arndt* und *B. Eistert*<sup>22)</sup> durch Umsetzung des Chaulmoograsäurechlorids mit Diazomethan.

400 ml trockener Äther, enthaltend 10 g Diazomethan, wurden auf 0° C gekühlt, worauf man eine Lösung von 25 g Chaulmoograsäurechlorid in 50 ml Äther unter Rühren tropfenweise hinzufügte. Die Reaktion setzte unter Stickstoffentwicklung sofort ein. Bei zu starker Kühlung fiel ein Niederschlag von Diazoketon aus. Nach der vollständigen Zugabe des Säurechlorids ließ man die Mischung noch 2–3 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Anschließend wurde die Lösung mehrere Stunden auf –30° C gekühlt, wobei das Diazoketon in leicht gelblichen, glänzenden Plättchen auskristallisierte.

Schmp. 46° C. Ausbeute: 23 g (92% d. Th.).

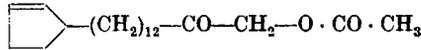
Von einer Verbrennungsanalyse wurde wegen der bekannten Unbeständigkeit der Diazoketone abgesehen. Das Produkt wurde sofort weiterverarbeitet.

<sup>20)</sup> J. Chem. Soc. [London] 1952, 2405.

<sup>21)</sup> J. Amer. chem. Soc. 66, 287 (1944).

<sup>22)</sup> Ber. dtsch. Chem. Ges. 68, 200 (1935).

d) Herstellung von Acetyl-14-(cyclopenten-(2')-yl)-n-tetradecanol-1-on-2



Diazoketone setzen sich in warmem Eisessig in exothermer glatter Reaktion zu den entsprechenden Acetoxyketonen unter Stickstoff-Entwicklung um. Die dem Diazoketon meist anhaftende Verunreinigung von Chlorketon kann durch Zugabe von Kaliumacetat ebenfalls in Acetoxyketon überführt werden. In gleicher Weise verfuhr man bei der folgend beschriebenen Darstellung des Acetyl-14-(cyclopenten-(2')-yl)-n-tetradecanol-1-on-2.

22 g des Diazoketons wurden in kleinen Portionen in 55 ml auf 80° C erwärmten Eisessig eingetragen. Durch Zugabe eines Siedesteinchens beschleunigte man den Beginn der Stickstoffentwicklung. Obwohl die Reaktion exotherm verläuft, war es nicht notwendig, die Mischung zu kühlen. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung fügte man der Lösung 0,1 g Kaliumacetat hinzu und kochte 1 Std. am Rückfluß. Im Anschluß daran kühlte man auf Zimmertemperatur ab, extrahierte das entstandene Acetoxyketol mit Äther, wusch mit Wasser neutral und trocknete mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Im Kühlschränk kristallisierten nach kurzer Zeit feine, seidige Nadeln aus, die sofort analysenrein anfielen. Aus der Mutterlage gewann man nach Kühlung auf -30° C eine weitere Fraktion.

Ausbeute: 20 g (82% d. Th.). Schmp. 65,5° C  $[\alpha]_D^{21} = 60,08^\circ$

Verbrennungsanalyse\*)

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (336)	Ber.: C 75,00	H 10,72
	Gef.: „ 74,99	„ 10,71

Die Verbindung zeigte die erwartete optische Aktivität und die angeführten Analysenwerte weisen auf die große Reinheit hin. Die oben angegebene Formel konnte durch das IR-Spektrum (Abb. 2) bestätigt werden.

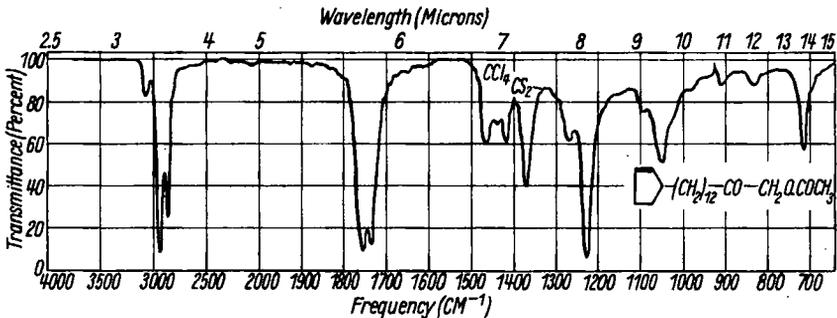


Abb. 2. IR-Spektrum von Acetyl-14-(cyclopenten-(2')-yl)-n-tetradecanol-1-on-2. Perkin-Elmer. Lösung:  $\text{CCl}_4$  und  $\text{CS}_2$ .

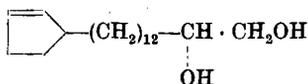
Aus dem Spektrum ist das Vorhandensein der Ketolester-Gruppierung  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$  deutlich erkennbar. In Analogie zu  $\gamma$ -Diketonen treten hier zwei starke Banden im Gebiet der Carbonyl-Absorption auf. Die erste Bande bei

\*) Analysen von Alfred Bernhardt, Mülheim/Ruhr.

1735  $\text{cm}^{-1}$  läßt sich der Ketogruppe, die benachbarte Bande bei 1757  $\text{cm}^{-1}$  der Estercarbonyl-Gruppe zuordnen. Beide Banden sind im Vergleich zu den unbeeinflussten Gruppierungen nach größeren Frequenzen verschoben, was *L. J. Bellamy*<sup>23)</sup> dahin deutet, daß bis zu einem gewissen Grad eine Wechselwirkung zwischen den Carbonylgruppen einzutreten scheint. In Übereinstimmung mit diesem Befund haben *R. Jones* und Mitarbeiter<sup>24)</sup> mehrere 21-Acetoxy-20-ketosteroide zusammengestellt, in denen die C=O-Frequenzen sowohl der Keto- wie der Estercarbonyl-Absorptionen um etwa 20 bzw. 10  $\text{cm}^{-1}$  infolge eines Wechselwirkungseffektes erhöht sind. Der Ursprung dieses Effektes ist jedoch schwer erklärlich. *J. F. Grove* und *H. A. Wille*<sup>25)</sup> haben einen ähnlichen Fall im Benzil-o-carbonsäure-pseudoacetat besprochen, das ebenfalls die Struktur CO—O—C—CO enthält und eine ähnliche Frequenzerhöhung der Keto-carbonylfrequenz zeigt. Die gleiche Verschiebung haben *H. P. Kaufmann* und *H. Kirschnek*<sup>26)</sup> bei offenkettigen Acetoxyketolen beobachtet.

Für die Estercarbonyl-Gruppe ist weiterhin die starke Absorption bei 1230  $\text{cm}^{-1}$  charakteristisch. Die olefinische Bindung im Cyclopentenyl-Ring zeigt sich in der scharfen Bande bei 3060  $\text{cm}^{-1}$  und einer sehr schwachen bei 1611  $\text{cm}^{-1}$ . Für die verschiedenen Valenz- und Deformationsschwingungen der  $\text{CH}_2$ - und  $\text{CH}_3$ -Gruppen sind die Absorptionen bei 2940, 2863, 1465 und 1375  $\text{cm}^{-1}$  verantwortlich.

e) Reduktion zum 14-(Cyclopenten-(2')-yl)-n-tetradecandiol-1, 2



Die *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion liefert als Gleichgewichtsreaktion unbefriedigende Ausbeuten, vor allem bei ungesättigten Verbindungen. *H. P. Kaufmann* und *H. Kirschnek*<sup>26)</sup> haben daher zur Reduktion von Ketolestern die Verwendung von  $\text{LiAlH}_4$  empfohlen, das unter Schonung der Doppelbindungen gute Ausbeuten gewährleistet.

Zu einer Lösung von 18 g des Acetoxyketols in 200 ml absol. Äther wurden 0,015 Mol  $\text{LiAlH}_4$  gelöst in 50 ml Äther, im Dreihalskolben unter Rühren tropfenweise zugegeben. Nach 2stündigem Rühren zerstörte man das überschüssige Reduktionsmittel durch Zutropfen von verd. Schwefelsäure, wobei gleichzeitig ein Teil des gebildeten Diols infolge seiner Schwerlöslichkeit ausfiel. Durch Zugabe von mehr Äther und Neutralwaschen mit erwärmtem Wasser ging der Niederschlag wieder in Lösung. Die ätherische Phase wurde abgetrennt, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und daraus das Diol durch Kühlung zur Kristallisation gebracht. Es fiel in kleinen, farblosen Plättchen an, die nochmals aus Äther umkristallisiert wurden. Die Substanz ist in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich. Ausbeute 13 g.

<sup>23)</sup> „Ultrarot-Spektrum u. Chemische Konstitution“, Verlag von Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt 1955, S. 105.

<sup>24)</sup> J. Amer. chem. Soc. 74, 80 (1952).

<sup>25)</sup> J. Chem. Soc. [London] 1951, 877.

<sup>26)</sup> Fette, Seifen, Anstrichmittel, im Druck.

Schmp. 70° C. Jodzahl = 87.  $[\alpha]^{21}_D = 57,2^\circ$

Verbrennungsanalyse:

$C_{19}H_{36}O_2$ (296)	Ber.: C 77,01	H 12,15
	Gef.: „ 76,86	„ 12,10

Die Verbrennungsanalyse bestätigte die angenommene Summenformel. Aus dem Wert der spez. Drehung und der Jodzahl geht weiter hervor, daß bei der Reduktion die optische Aktivität sowie die Ungesättigtheit erhalten geblieben sind. Die Diolstruktur und der quantitative Reduktionsverlauf — letzterer ergibt sich aus dem Fehlen der Keto-Bande — sind aus dem nachstehenden IR-Spektrum (Abb. 3) ersichtlich.

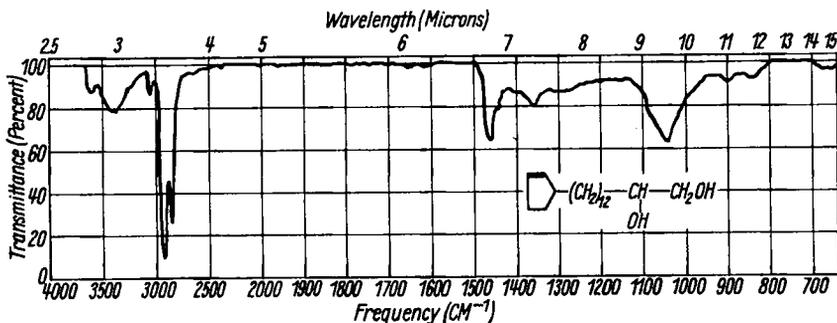
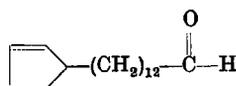


Abb. 3. IR-Spektrum des 14-(Cyclopenten-(2')-yl)-n-tetradecandiol-1,2. Perkin-Elmer. Lösung in  $CCl_4$ ,  $CS_2$ .

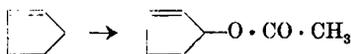
Das kleine Band bei  $3590\text{ cm}^{-1}$  ist der Valenzschwingung der unassoziierten, das bei  $3400\text{ cm}^{-1}$  der assoziierten OH-Gruppe zuzuordnen. Die primäre OH-Gruppe ist weiter an der starken Absorption bei  $1050\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen, die einer Deformationsschwingung zukommt. Wegen der vorliegenden geringen Konzentration der Meßlösung, bedingt durch die Schwerlöslichkeit der Substanz in  $CCl_4$ , ist sowohl die an sich schwächere Absorption der sekundären OH-Gruppe ( $1120\text{ cm}^{-1}$ ) als auch die allgemein sehr schwache Absorption der C=C-Bindung im Ring ( $1611\text{ cm}^{-1}$ ) in dem obigen Spektrum nicht erkennbar. Dagegen ist die C—H-Schwingung an der Doppelbindung bei  $3020\text{ cm}^{-1}$  als scharfe Bande ausgeprägt. Die Absorptionen bei  $2920$ ,  $2845$  und  $1465\text{ cm}^{-1}$  sind schließlich den verschiedenen Valenz- und Deformationsschwingungen der  $CH_2$ -Gruppen zuzuordnen.

#### f) Spaltung des Diols zum d-Chaulmoogra-aldehyd



Im Hinblick auf die bekannte leichte Angreifbarkeit des Cyclopentenyl-Ringes durch Bleitetraacetat war es erforderlich, die Spaltung des obigen Diols mit diesem Reagens unter möglichst milden Bedingungen durchzuführen. E. Dane und Mit-

arbeiter<sup>27)</sup> fanden, daß Cyclopenten bei Behandlung mit Bleitetraacetat in Nachbarstellung zur Doppelbindung oxydativ acyliert wird:



Dabei wandten sie einen Überschuß an Bleitetraacetat sowie höhere Temperatur und längere Einwirkungszeit (15 Stdn.) an. Im Gegensatz zu der von C. Grundmann angegebenen Vorschrift mußten daher im vorliegenden Falle noch wesentlich mildere Reaktionsbedingungen gefunden werden, ohne dadurch die Ausbeute zu beeinträchtigen.

2 g des obigen Diols löste man in 80 ml trockenem Benzol und fügte 3,2 g Bleitetraacetat im Verlauf von einer Stunde in kleinen Anteilen hinzu. Die Temperatur der Lösung wurde während der ganzen Reaktion auf 30° C gehalten. Die Zugabe eines neuen Teils erfolgte erst dann, wenn sich durch Prüfung mit KJ-Stärke-Papier der vollständige Verbrauch des vorhergehenden Anteils erwiesen hatte. Die Gesamtdauer der Reaktion betrug etwa 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. Dann wurde zur Zerstörung des auf Grund der obigen Einwaage schließlich bestehenden geringen Überschusses an Bleitetraacetat eine kleine Menge Äthylenglykol zugegeben (Prüfung mit KJ-Stärke-Papier). Nach dem Waschen der benzolischen Phase mit Wasser dampfte man das Lösungsmittel im Vakuum ab, wobei der Chaulmoogra-aldehyd als leicht gelbe Flüssigkeit zurückblieb. Der Brechungsindex betrug

$$n_D^{21^\circ} = 1,4718.$$

Wegen der Unbeständigkeit (Polymerisation) des freien Aldehyds wurde er in Form seiner Derivate, nämlich als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, Thiosemicarbazon und Dimethylacetal charakterisiert und die Erhaltung der optischen Aktivität an diesen Derivaten nachgewiesen.

#### g) 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des d-Chaulmoogra-aldehyds

Zur Überführung in das 2,4-DNPH löste man den so gewonnenen Aldehyd in 20 ml Äthanol und fügte die äquivalente Menge alkoholische, salzsaure 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung hinzu. Die Reaktionsmischung wurde  $\frac{1}{2}$  Std. auf dem siedenden Wasserbad gehalten und dann auf Z.T. abgekühlt. Der abfiltrierte Niederschlag wurde zwecks Analyse noch 2mal aus Äthanol umkristallisiert. Feine, gelbe Nadeln. Ausbeute 2,2 g (80% d. Th.).

Schmp. 105—106° C. Spez. Drehung  $[\alpha]^{21^\circ} = 38^\circ$ .

Verbrennungsanalyse:

$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4$ (444,5)	Ber.: C 64,83	H 8,16	N 12,61
	Gef.: „ 64,80	„ 8,31	„ 12,75

<sup>27)</sup> Liebigs Ann. Chem. 539, 207 (1939).

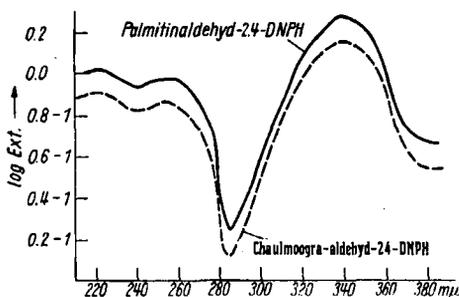


Abb. 4. Vergleich der UV-Spektren von d-Chaulmoogra-aldehyd- und Palmitinaldehyd-2,4-DNPH in Hexan. Molarer Extinktionskoeffizient 23,560 (Literatur: 23,540).

Von dem Derivat wurde ein UV-Spektrum in Hexan-Lösung aufgenommen und mit dem DNPH des Palmitinaldehyds verglichen. Da beide Verbindungen den gleichen chromophoren Rest tragen, war auch ein ähnlicher Absorptionsverlauf zu erwarten. Das Spektrum zeigt Abb. 4.

h) Dimethylacetal des d-Chaulmoogra-aldehyds

Im Hinblick auf die Möglichkeit einer späteren Regenerierung

des Aldehyds wurde auch sein Dimethylacetal hergestellt.

Zu diesem Zweck behandelte man den durch Spaltung aus 2 g Diol erhaltenen rohen Aldehyd mit 8 ml methylalkoholischer 1%iger HCl und kochte 1 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Dann nahm man in Petroläther auf und wusch zunächst mit viel Natriumbicarbonat enthaltendem Wasser und schließlich mit Wasser allein bis zur neutralen Reaktion. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 142–145° C und 0,5 mm Hg ging das Dimethylacetal als farblose, geruchlose Flüssigkeit über.

Ausbeute 1,4 g (72% d. Th.).

$$n_D^{21} = 1,4615.$$

Verbrennungsanalyse:

$C_{20}H_{38}O_2$ (310,5)	Ber.: C 77,32	H 12,33
	Gef.: „ 76,80	„ 11,94

Die Acetal-Struktur ergibt sich aus dem unten diskutierten IR-Spektrum (Abb. 5).

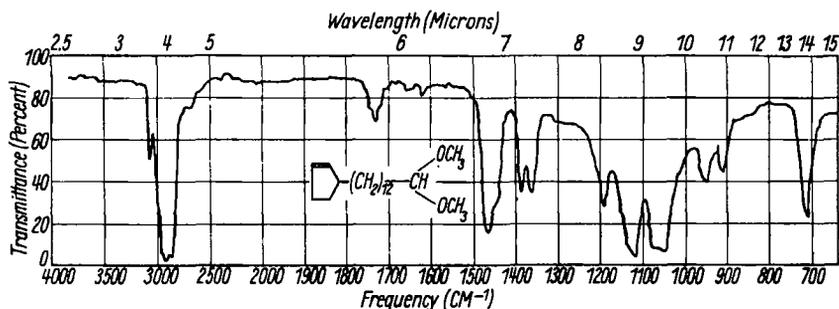


Abb. 5. IR-Spektrum des Dimethylacetals des d-Chaulmoogra-aldehyds. Perkin-Elmer. Kapillare Schicht.

Wie in den vorhergehenden Spektren finden sich auch hier die verschiedenen  $\text{CH}_2$ - und  $\text{CH}_3$ -Banden bei 2920, 2850, 1465 und  $1370\text{ cm}^{-1}$  sowie die Gerüstschwingung der KW-Kette nahe  $713\text{ cm}^{-1}$ . Die für die Doppelbindungen zu erwartenden Banden treten im Spektrum bei 3050 und  $1615\text{ cm}^{-1}$  auf. Ihre genaue Lage im Vergleich zu den Banden offenkettiger Olefine (3030 und  $1660\text{ cm}^{-1}$ ) ist für den Cyclopentenylring charakteristisch.

Die kürzlich von *W. Brügel* und *R. Oster*<sup>28)</sup> aufgefundene C—H-Bande bei Acetalen bei  $2820$ — $2830\text{ cm}^{-1}$  ist im obigen Spektrum infolge der starken benachbarten  $\text{CH}_2$ -Absorption nicht erkennbar. Nach *H. Tschamler* und *R. Leutner*<sup>29)</sup> zeigen Acetale ein starkes Duplett in den Bereichen  $1060$ — $1120\text{ cm}^{-1}$  und  $1090$ — $1140\text{ cm}^{-1}$ , während *E. D. Bergmann* und Mitarbeiter<sup>30)</sup> 3 Bänder im Gebiet von  $1158$ — $1190$ ,  $1124$ — $1143$  und  $1063$  bis  $1098\text{ cm}^{-1}$  anführen, die sie der C—O-Valenzschwingung zuordnen.

Im obigen Spektrum werden drei für die Acetalgruppierung verantwortliche Banden bei  $1195$ ,  $1125$  und  $1050$ — $1070\text{ cm}^{-1}$  gefunden. Weitere starke Absorptionen liegen bei  $910$ ,  $950$  und  $1390\text{ cm}^{-1}$ .

#### i) Thiosemicarbazon des d-Chaulmoogra-aldehyds

Als weiteres Derivat wurde das Thiosemicarbazon des Chaulmoogra-aldehyds hergestellt. Wie bereits erwähnt, hat diese Verbindung pharmakologisches Interesse.

Zur Darstellung ging man wieder von dem durch Spaltung von 2 g Diol erhaltenen Aldehyd aus. Seine Lösung in 50 ml Alkohol fügte man zu einer alkoholischen Lösung von 0,6 g Thiosemicarbazid und erwärmte unter Rückfluß etwa 1 Std. am Wasserbad. Beim Abkühlen auf Z. T. fiel ein amorph aussehender Niederschlag aus, der anschließend aus absol. Alkohol und Petroläther zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die farblosen, plättchenförmigen Kristalle waren nur unter dem Polarisationsmikroskop erkennbar.

Ausbeute 1,4 g (70% d. Th.).

Schmp.  $83^\circ\text{C}$ , scharf schmelzend, Spez. Drehung  $[\alpha]^{21^\circ} = 44,5^\circ$

Verbrennungsanalyse:

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{S}$ (337,5)	Ber.: C 67,55	H 10,45	N 12,46
	Gef.: „ 67,27	„ 10,36	„ 12,52

Das IR-Spektrum des Thiosemicarbazons gibt die Abb. 6 wieder.

Im Schrifttum liegen keine systematischen Untersuchungen über IR-Spektren von Thiosemicarbazonen vor. Nur in einem Referat berichten *S. G. Bogomolov* und Mitarbeiter<sup>31)</sup> über Thiosemicarbazone von kurzkettigen Aldehyden ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  usw.). Nach diesen Autoren finden sich die charakteristischen Banden für Thiosemicarba-

<sup>28)</sup> Angew. Chem. 68, 441 (1956).

<sup>29)</sup> Mh. Chem. 83, 1502 (1952).

<sup>30)</sup> Recueil Trav. Chim. Pays-Bas 71, 161 (1952).

<sup>31)</sup> Doklady. Akad. Naul. U.S.S.R. 91, 1111—14 (1953); C. A. 48, 450 (1954).

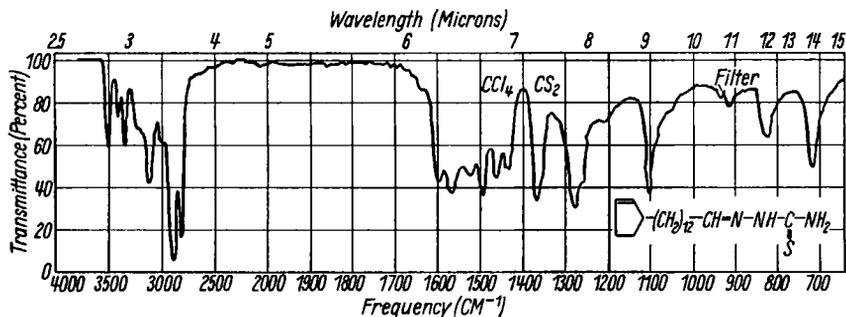


Abb. 6. IR-Spektrum. Thiosemicarbazon des d-Chaulmoogra-aldehyds. Perkin-Elmer. Lösungsmittel  $\text{CCl}_4$  und  $\text{CS}_2$ .

zone im Gebiet um  $1500\text{ cm}^{-1}$  jedoch nicht in dem für SH-Gruppen verantwortlichen Bereich von  $2500\text{--}2650\text{ cm}^{-1}$ . Wie aus obigem Spektrum (Abb. 6) ersichtlich ist, liegen die Absorptionen der Thiosemicarbazon-Gruppierung  $\text{—CH=N}\cdot\text{N}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}\cdot\text{NH}_2$  zwischen  $1490\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ . Andererseits läßt die Abwesenheit von SH-Banden um  $2500\text{ cm}^{-1}$  erkennen, daß keine tautomere Form im Sinne des Gleichgewichts  $\text{—}\underset{\text{S}}{\text{C}}\text{—NH}_2 \leftrightarrow \text{—}\underset{\text{SH}}{\text{C}}\text{=NH}$  vorliegt. Dieser Befund ist insofern von Bedeutung, als dadurch die von manchen Autoren vertretene Auffassung widerlegt wird, daß die tautomere Thiol-Gruppierung die reaktionsbereite Form des Thiosemicarbazons darstellt.

Die weiteren Banden bei  $1597$ ,  $3510$  und  $3370\text{ cm}^{-1}$  können den  $\text{NH}_2$ -Deformationsschwingungen sowie den symmetrischen und asymmetrischen Valenzschwingungen zugeordnet werden. Die starken Absorptionen um  $1522$  und  $1495\text{ cm}^{-1}$  sind auf die Anwesenheit der  $\text{C}=\text{S}$  und der  $\text{N}\text{—}\underset{\text{S}}{\text{C}}$ -Gruppierung zurückzuführen. Weiter finden sich 2 Banden bei  $1282\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$  von mittlerer Intensität, die wahrscheinlich  $\text{C}\text{—}\text{N}$ -Valenzschwingungen zukommen, während die Banden bei  $715$ ,  $820$  und  $910\text{ cm}^{-1}$  voraussichtlich für die  $\text{NH}_2$ -rocking- bzw. wagging-Schwingungen verantwortlich sind. Schließlich sind die verschiedenen, oben bereits mehrfach diskutierten Absorptionen der  $\text{CH}_2$ -Gruppen im Spektrum vertreten ( $2920$ ,  $2880$ ,  $1465$  und  $1370\text{ cm}^{-1}$ ).

Aus dem oben angegebenen Drehwert geht weiter hervor, daß im Verlauf der 5-stufigen Synthese keine Veränderungen am Asymmetriezentrum eingetreten sind und auf diese Weise der optisch-aktive d-Chaulmoogra-aldehyd hergestellt werden konnte.