

mittel beruhen. Ein Fall ist bei der ersten Gruppe der Isolierungsmethoden bereits kurz besprochen worden, nämlich die Isolierung des Radiojods. Das Prinzip des Verfahrens ist folgendes.

Bei der Bestrahlung einer flüssigen nicht ionisierten organischen Jod-Verbindung wie Äthyljodid mit langsamen Neutronen werden die Jod-Atome, die ein Neutron eingefangen haben und zu radioaktivem Jod geworden sind, infolge des Rückstoßes der bei dieser Umwandlung frei gewordenen Energie aus dem organischen Molekelverband gelöst und liegen schließlich als Jod-Ionen vor. Sie können mit Wasser ausgeschüttelt werden, während Äthyljodid (mit dem nicht umgewandelten Jod) mit Wasser nicht mischbar ist. Zur Gewinnung des Radiojods in gewichtsloser Menge muß aus dem Äthyljodid vor der Bestrahlung alles darin durch Zersetzung gebildete Jod in elementarer und Ionen-Form durch Ausschütteln mit einer Suspension von gefälltem Silber und anschließend wiederholt mit reinem Wasser entfernt werden. Nach der Bestrahlung werden dann die radioaktiven Jod-Ionen mit reinem Wasser ausgeschüttelt, die Flüssigkeitsschichten getrennt und schließlich die geringe im Wasser gelöste Äthyljodid-Menge durch wiederholtes Ausschütteln mit Benzol entfernt. In gleicher Weise gelingt die Isolierung auch bei den radioaktiven Brom-Isotopen ^{80}Br und ^{82}Br aus Äthylbromid und beim Radiochlor ^{38}Cl aus Äthylenchlorid.

Daß die Methode der Isolierung einer radioaktiven Atomart durch Verwendung zweier unmischbarer Lösungsmittel auch durchführbar ist, wenn die zu bestrahlende nicht ionisierte Verbindung in fester Form vorliegt, zeigt die Isolierung des Radiophosphors ^{32}P aus Triphenylphosphat.

Letzteres wird in Benzol gelöst, die Lösung zur Vorreinigung mit reinem Wasser ausgeschüttelt und dann mit langsamen Neutronen bestrahlt. Die radioaktiv gewordenen und aus dem Molekelverband gelösten Phosphor-Atome bilden Phosphat-Ionen, die mit reinem Wasser ausgeschüttelt werden. Die in das Wasser gegangenen Spuren der Benzol-Lösung können durch Ausschütteln mit Benzol entfernt werden.

Viel stärkere Intensitäten an Radiophosphor ^{32}P erhält man, wenn man Schwefel mit schnellen Neutronen bestrahlt, wobei vom Schwefel-Kern ^{32}S ein Neutron aufgenommen und ein Proton abgespalten wird.

Als nicht ionisierte organische Schwefel-Verbindung wird zweckmäßig Schwefelkohlenstoff verwendet. Der durch die Bestrahlung entstandene Radiophosphor liegt in Form von Phosphat-Ionen vor und kann mit reinem Wasser ausgeschüttelt werden. Meist tritt in der Wasserlösung ein roter Niederschlag auf, der die radioaktiven Phosphat-Ionen adsorbiert enthält und von dem sie durch heißes Wasser wieder entfernt werden können. Es handelt sich bei diesem Niederschlag um roten, in Schwefelkohlenstoff unlöslichen Phosphor. Dieser Phosphor rührt von der Synthese des Schwefelkohlenstoffs aus Holzkohle her und hat sich aus seiner weißen in Schwefelkohlenstoff leicht löslichen metastabilen Form infolge der Energiezufuhr bei der Bestrahlung in die rote Form umgewandelt. Da die geringen von der Synthese herrührenden Mengen an weißem Phosphor bei der Destillation des Schwefelkohlenstoffs mit übergehen, müssen sie durch entsprechende Energiezufuhr (Einstrahlung) vorher völlig in roten Phosphor umgewandelt und abfiltriert werden, wenn eine wäßrige Lösung von ^{32}P in gewichtsloser Menge hergestellt werden soll.

Bei einer rückschauenden Betrachtung der besprochenen, bisher bekannten Isolierungsmethoden sehen wir bereits eine große Mannigfaltigkeit in der Methodik, die zur Isolierung der radioaktiven Atomarten in gewichtsloser Menge erforderlich war. In dem Umgehen mit unwägbaren und unsichtbaren Substanzmengen und insbes. in ihrem gegenüber den wägbaren Mengen oft ungewöhnlichen Verhalten liegt es begründet, daß die Ausarbeitung dieser Isolierungsmethoden mit einem nicht unbeträchtlichen Aufwand an Zeit und Mühe verbunden war. Für die Mehrzahl der radioaktiven Atomarten steht jedoch dem Radiochemiker die Ausarbeitung geeigneter Isolierungsmethoden noch bevor.

Auch die praktische Durchführung mancher der oben beschriebenen Methoden erscheint auf den ersten Blick etwas kompliziert. Dies ist dann aber durch die Notwendigkeit der Herstellung wirklich gewichtsloser Substanzmengen bedingt. Sind diese nicht unbedingt erforderlich, dann sind die Methoden natürlich sehr viel einfacher; besonders braucht die Reinigung des Materials nicht so weit getrieben zu werden. Mit einiger Erfahrung lassen sich dann viele Atomarten auch für den weniger Geübten ohne besondere Schwierigkeit herstellen.

Eingeg. Mai 1944. [A. 6]

Synthesen höherer aliphatischer Verbindungen

Von Dozent Dr. phil. nat. habil. TH. A. LENNARTZ

Chemotherapeutisches Forschungsinstitut „Georg Speyer-Haus“ zu Frankfurt a. M.

SYNTHESEN HÖHERER ALIPHATISCHER VERBINDUNGEN

A. Die höhermolekularen Verbindungen als spezielles Teilgebiet der aliphatischen Chemie

B. Spezieller Teil. Neuere Synthesen

I. Carbonsäuren

1. Geradkettige Fettsäuren
2. Verzweigte Fettsäuren
3. Dicarbonsäuren
4. Höher-kernalkylierte Phenol-Derivate

II. Alkohole

III. Ester

1. Ester aus höheren Carbonsäuren
2. Mono-, Di- und Triglyceride
3. Ester aus höheren Alkoholen und Lactone

IV. Äther, Aldehyde, Ketone

V. Halogenide

1. Alkylhalogenide
2. Carbonsäurehalogenide

VI. Schwefel-haltige Verbindungen

1. Sulfonsäuren und Alkohol-Sulfonate
2. Langkettige Sulfonamide
3. Thiole, Thioäther, Disulfide
4. Alkyl-Rhodanide und-Senfole
5. Alkyl-Thioharnstoffe, -Isothioharnstoffe, -Thiocarbamate
6. Höher-N-acylierte Sulfanilamide, höher-C-alkylierte Benzothiazole und Thiodiazole

VII. Stickstoff-haltige Verbindungen

1. Nitro-Alkyle
2. Amine, Nitrile, Amide
3. Quartäre Ammonium-Salze
4. Alkyl-Harnstoffe und -Barbitursäuren
5. Höher-substituierte Heterocyklen

VIII. Phosphor-haltige Verbindungen

1. Phosphonsäuren
2. Phosphonium- und Arsonium-Salze
3. Phosphatidsäuren, Phosphatide
4. Phosphorsäureester

IX. Ungesättigte und gesättigte Kohlenwasserstoffe

Zahlreiche höhere aliphatische Verbindungen wurden wegen ihrer capillaraktiven Eigenschaften in den beiden letzten Jahrzehnten für die Wasch-, Reinigungs-, Netz- und Dispergiermittel-Industrien von großer Bedeutung. Die Farbstoffe erzeugende Industrie erzielte durch die Einführung langkettiger Reste in Farbstoffe ein besseres Aufziehen der Farbe auf tierischen Fasern und bei Geweben einen weicheren „Griff“. Auch die physiologische Wirksamkeit gewisser Grundkörper konnte durch Verknüpfung mit längeren Kohlenstoff-Ketten erheblich gesteigert werden, was hauptsächlich mit der dadurch erreichten Lipoid-Löslichkeit zusammenhängt. Hieraus ergibt sich die Bedeutung höherer aliphatischer Verbindungen für die medizinische Forschung¹⁾. Man erkennt heute, daß die großen Erfolge, welche die Chemotherapie mit den Sulfonamiden in der modernen Heilbehandlung gewisser bakterieller Infektionen erzielen konnte, von weiteren, vielleicht noch größeren gefolgt sein werden durch die Heranziehung von

Stoffen, in deren chemischem Bau sich als Gemeinsames langkettige Alkyle vorfinden²⁾. In einigen Fällen, wie z. B. an gewissen verzweigten höheren Fettsäuren, konnten in neuester Zeit wichtige Zusammenhänge zwischen spezifischen Konstitutionsmerkmalen der höheren aliphatischen Komponente und ihrer physiologischen Wirkung aufgedeckt werden³⁾.

Das gesteigerte praktische Interesse weiter Kreise für höhere aliphatische Verbindungen mannigfacher Art ließ die Unkenntnis brauchbarer synthetischer Herstellungsverfahren, im Gegensatz zur relativ gut durchforschten aromatischen Reihe, besonders fühlbar werden. Hauptgründe für die langsamere Entwicklung der aliphatischen Chemie allgemein liegen darin, daß die natürliche Quelle für Aliphaten an Vorkommen und Erschließung von Erdöl

¹⁾ Vgl. Th. Lennartz, Chemiker-Ztg. 69, 4 [1945].

²⁾ Vgl. Domagk-Hegler, Chemotherapie bakterieller Infektionen. Verlag Hirzel, Leipzig, 11. Aufl. 1942, S. 60. — H. Arnold, E. Helmer, Th. Möbus, R. Prigge, H. Rauen u. Th. Wagner-Jauregg, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 369 [1942].

geknüpft ist, und daß insbes. die für Synthesen als Ausgangsmaterial benötigten höheren Fettsäuren unentbehrliche Bestandteile unserer Ernährung sind und deshalb in den letzten Jahren für andere Zwecke nur in beschränktem Umfang zur Verfügung gestellt wurden³⁾.

Die intensivere Bearbeitung dieses Gebietes in den Forschungsstätten von Hochschulen und Industrie⁴⁾ in letzter Zeit hat grundlegende und umfassende Fortschritte gezeitigt, die insbes. auch erkennen lassen, daß die Chemie der höheren aliphatischen Verbindungen sich mehr und mehr zu einem Spezialgebiet der organischen Chemie gestaltet. Im Hinblick darauf und unter Berücksichtigung, daß im hiesigen Institut seit Jahren aus chemotherapeutischen Fragestellungen heraus viel mit „Höhermolekularen“ gearbeitet wird, ist die vorliegende systematische Zusammenfassung wichtiger neuer Synthesen in der höheren aliphatischen Reihe unternommen worden⁵⁾.

Unter Höhermolekularen werden Stoffe mit mindestens 8 Kohlenstoff-Atomen in offener, gerader oder verzweigter Kette verstanden; als obere Grenze gelten solche mit etwa 50 C-Atomen. Sie nehmen somit einen Übergangsbereich zwischen der niedermolekularen und hochmolekularen Chemie ein. Die größte Bedeutung haben diejenigen mit 10–20 C-Atomen. Die Kette der Kohlenstoff-Atome kann mit Wasserstoff völlig gesättigt sein oder Äthylen- und Acetylen-Bindungen enthalten⁶⁾. Einzelne H-Atome können durch andere Elemente oder Gruppen substituiert sein.

Die Chemie der Höhermolekularen gründet sich nicht nur auf die Übertragung einiger Reaktionen aus der niederen Reihe. Auch das Umgekehrte ist in den letzten Jahren nicht selten gewesen, nämlich, daß an „Höheren“ neue Methoden aufgefunden, aufgeklärt und dann auf Stoffe mit kürzerer C-Kette ausgedehnt wurden. Dabei stellte sich heraus, daß manche Synthesen, die in der höheren Reihe mit vorzüglicher Ausbeute durchführbar sind und stabile, oft gut kristallisierte Stoffe ergeben, mit niedermolekularen Vertretern aus den verschiedensten Gründen völlig versagen. Zum anderen sind zahlreiche, an niederen Verbindungen erprobte Reaktionen bei höheren nicht anwendbar. Die Reaktionsfähigkeit der Höhermolekularen ist durchweg geringer, verglichen mit niederen oder aromatischen Verbindungen. Hierin liegt die größere Stabilität der meisten höhermolekularen Stoffe begründet, was ihre praktische Handhabung im Laboratorium oft erleichtert, ihre Umsetzung zu neuen Stoffen indes meist erschwert. Aber einige höhere Verbindungen sind labiler als ihre niederen Homologen. Auf solche Unterschiede ist im folgenden jeweils hingewiesen.

B. I. Carbonsäuren

1. Geradkettige Fettsäuren

Die Paraffine sind nicht so reaktionsträge, wie ihr Name besagt. In dem Bestreben, durch Einführung von funktionellen Gruppen in Paraffine reaktionsfähigere Verbindungen als die Kohlenwasserstoffe in die Hand zu bekommen, wurden Verfahren der verschiedensten Art angegeben. Technische Bedeutung kommt bis heute nur der Oxydation zu höheren Fettsäuren, der Halogenierung, Sulfochlorierung und Nitrierung zu.

Die Feststellung, daß höhere Kohlenwasserstoffe sich durch Oxydationsmittel in Fettsäuren umwandeln lassen, liegt etwa 100 Jahre zurück. Im Lauf der letzten 15 Jahre konnte aus diesen ersten im Laboratorium gewonnenen Erkenntnissen die Oxydation höherer Kohlenwasserstoffe zu einer heute großtechnisch durchgeführten Fettsäure-Synthese entwickelt werden⁷⁾. Als Ausgangsstoffe für alle technischen Verfahren werden neben Erdölfraktionen und Kohlehydrierungsprodukten hauptsächlich Gemische eines bestimmten Siedebereichs (C₂₀–C₃₀) aus der Kohlenoxyd-Hydrierung nach Fischer u. Tropsch angewendet. Die Oxy-

dation erfolgt durch Einblasen von Luft bei 100–120° in Gegenwart von Katalysatoren. Das Rohprodukt ist ein Gemisch von normalen gerad- und ungeradzahligen sowie verzweigten Fettsäuren verschiedener Kettenlänge neben Dicarbonsäuren, Oxy- und Ketosäuren, Alkoholen, Ketonen, Aldehyden, Lactonen, Estoliden und Ausgangsmaterial⁸⁾. Durch geeignete Katalysatoren kann etwa ein Drittel der Kohlenwasserstoffe oxydiert und die Entstehung von Oxy Säuren auf einen Mindestgehalt zurückgedrängt werden. Solche Katalysatoren sind die Mn-, Cu- oder Co-Salze ungesättigter Fettsäuren mit 3–5 Doppelbindungen, wie Linolensäure, Arachidonsäure⁹⁾, Clupanodonsäure¹⁰⁾. Nach russischen Angaben sollen in Gegenwart eines Katalysators, bestehend aus einem Gemisch von 0,2% Mn-Stearat und 2% Fettsäure neben 3–1,5% Na₂CO₃, fast überhaupt keine Oxy Säuren entstehen¹¹⁾. Die wichtigste Fraktion der Säuren von C₁₀–C₂₀ beträgt 50–80%¹²⁾.

Für die Vorgänge bei dieser Oxydation liegt es nahe, nach den von F. Asinger für die Chlorierung, Sulfochlorierung und Nitrierung ermittelten Gesetzmäßigkeiten (vgl. jeweils die betreffenden Abschnitte dieser Arbeit) einen ähnlichen Mechanismus zu vermuten, da hierbei ebenfalls alle theoretisch möglichen Säuren auftreten. Den Umstand, daß bei der Paraffin-Oxydation die Fettsäuren mit mittlerer Kettenlänge bevorzugt gebildet werden, kann man so deuten, daß entweder der Sauerstoff bevorzugt an der Molekelmitte angreift, oder daß die zuerst gebildeten langkettigen Fettsäuren weiter oxydativ abgebaut werden. Auf Grund der Arbeiten von Asinger ist die letzte Annahme die wahrscheinlichere¹³⁾.

Es sind auch Verfahren zur Überführung der aus der Fischer-Tropsch-Hydrierung stammenden olefinischen Anteile in Fettsäuren durch Ozonisation bekanntgeworden¹⁴⁾. Die dabei gewonnenen Fettsäuren sind oxysäure-frei. Das nicht olefinische Ausgangsmaterial bleibt unangegriffen und kann später der katalytischen Oxydation mit Luft zugeführt werden. Das Ozonisierungsverfahren wurde unlängst wesentlich verbessert. F. Asinger fand, daß höhere Ozonide durch eine heiße alkalische Silberoxyd-Suspension quantitativ zu Säuren gespalten werden¹⁵⁾. Dieses Verfahren erlaubt bei unbekannten Olefin-Gemischen sichere Schlüsse auf die Lage der Doppelbindung und hat sich bei Konstitutionsermittlungen von entscheidender Bedeutung erwiesen.

Die erwähnten olefinischen Anteile können noch in anderer Weise in Fettsäuren umgewandelt werden. An Co, Fe, Ni, Cu, Mn-Katalysatoren in Gegenwart von Thorium- oder Uranoxyd-Aktivatoren bilden diese Olefine mit CO und H₂ bei 125–150° unter Druck Aldehyde und Alkohole, die ein C-Atom mehr als das Ausgangsmaterial besitzen; daneben entstehen bis zu 30% O-haltige Verbindungen, deren Molgewicht mehr als das Doppelte des Molgewichts der Ausgangs-Olefine beträgt. Diese Verbindungen lassen sich mit Alkali und Wasser bei 350° im Autoklaven zu Fettsäuren spalten, die in Struktur und Kettenlänge den anfangs gebildeten Aldehyden und Alkoholen entsprechen¹⁶⁾. Behandelt man Olefincarbonsäuren, z. B. Ölsäure, mit CO und H₂ in Gegenwart der genannten Katalysatoren, so kann man Aldehyd-Carbonsäuren und daraus mit Alkali die entsprechenden Dicarbonsäuren gewinnen¹⁷⁾.

Technisches Interesse für die Erzeugung höherer Fettsäuren beanspruchen auch die Kali-Schmelze der Halogenalkyle und die Verseifung aliphatischer Nitro-Verbindungen (vgl. VII, 1). Gegenüber der Paraffin-Oxydation sollen diese Verfahren den Vorteil haben, daß weniger unerwünschte Nebenprodukte entstehen (Vorläuffettsäuren, Destillationspech)¹⁸⁾.

Die aus der Fischer-Tropsch-Hydrierung stammenden Kohlenwasserstoffe enthalten in der Regel 10–50% verzweigte Kohlenwasserstoffe. Da die aus einem solchen Gemisch hervorgegangenen Fettsäuren ebenfalls verzweigte Säuren einschließen, bleibt für die Bereitung von Speisefetten als notwendige Hauptaufgabe die Trennung der geradkettigen von den verzweigten Fettsäuren, denn nur

³⁾ Vgl. auch C. T. Kautler, diese Ztschr. 56, 225 [1943]. — J. Nelles, ebenda 54, 79 [1941]. — O. Bayer, ebenda 54, 353 [1941].

⁴⁾ Vgl. auch den Aufsatz von A. W. Ralston, Chem. Trade J. chem. Engr. 112, 229 [1943]; Chem. Zbl. 1943 II, 1412.

⁵⁾ Den Aufsatz von W. Schrauth, Chemiker-Ztg. 58, 877 [1934], über die höhermolekularen Alkylchloride (Halogenalkyle) und ihre Bedeutung für die technische Synthese, kann man als einen Vorläufer in dieser Richtung ansehen. — Die vorliegende Zusammenstellung umfaßt neuere Synthesen aus der einschlägigen Literatur und Patentschriften hauptsächlich seit 1937, ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Zwecks Raumersparung wurde bei Literaturhinweisen auf Reihenpublikationen meist nur die letzte oder eine solche Arbeit angegeben, in der sich frühere Veröffentlichungen, auch anderer Autoren, finden. Manche ausländischen Arbeiten konnten nur kurz berührt werden, da aus zeitbedingten Gründen vielfach an Stelle der Originalarbeit nur ein Referat zur Verfügung stand.

⁶⁾ Polyene, Cumulene u. ä. nehmen in der Reihe der höheren aliphatischen Verbindungen wegen ihrer stark ausgeprägten, besonderen chemischen Eigenschaften eine Sonderstellung ein und konnten im Rahmen dieses Aufsatzes nicht abgehandelt werden.

⁷⁾ A. Imhausen, Kolloid-Z. 103, 105 [1943]; Chemiker-Ztg. 62, 213 [1938]. — G. Wietzel, diese Ztschr. 51, 531 [1938]; 52, 60 [1939]. — Vgl. auch W. Schrauth, Chemiker-Ztg. 63, 274 [1939] und die Monographie von F. Wittka, Gewinnung der höheren Fettsäuren durch Oxydation der Kohlenwasserstoffe, Moderne fettchemische Technologie, Heft 2, Verlag Barth, Leipzig 1940.

⁸⁾ Über die Nebenprodukte der Paraffin-Oxydation, die heute ebenfalls begehrte Rohstoffe sind, s. L. Mannes, diese Ztschr. 57, 6 [1944]. Dort findet sich auch eine Beschreibung und Literatur über die praktische Durchführung der Oxydation und die Aufarbeitung des Reaktionsgutes.

⁹⁾ Zur Struktur der Arachidonsäure vgl. Biochemic. J. 34, 1422 [1940]. (Chem. Zbl. 1941 II, 331) und J. biol. Chemistry 142, 679 [1942] Chem. Zbl. 1943 I, 943.

¹⁰⁾ A. Imhausen, W. Prosch, D. R. P. 737763 (1935, Märkische Seifenindustrie in Witten).

¹¹⁾ G. S. Butstin u. I. N. Flick, Petrol. Ind. UdSSR. [russ.] 22, Nr. 5, 85 [1941].

¹²⁾ G. Wietzel u. G. Misenta, Z. Ver. dtsh. Ing. 83, 108 [1939]; Chem. Zbl. 1939 II, 1410.

¹³⁾ Vgl. F. Asinger, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 672 [1942].

¹⁴⁾ C. Thieme, D. R. P. 744080 [1938].

¹⁵⁾ F. Asinger, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 656 [1942].

¹⁶⁾ L. Mannes u. W. Pack, D. R. P. 743223 (1940, Henkel & Cie, Düsseldorf), Ruhrchemie A.-G., Franz. Pat. 869162 [1941]; Chem. Zbl. 1948 I, 3143.

¹⁷⁾ L. Mannes u. W. Pack, D. R. P. 745265 (1940, Henkel & Cie).

¹⁸⁾ Vgl. auch F. Wittka, Seifensieder-Ztg., Allg. Öl- u. Fett-Ztg. 1943, 50, 68; Allg. Öl- u. Fett-Ztg. 40, 110 [1943].

unverzweigte paarige Fettsäuren sind Komponenten unserer natürlichen Nahrungsfette^{1,10}). Dank der allgemein beobachteten leichteren Löslichkeit der verzweigten aliphatischen Verbindungen gegenüber den unverzweigten gelingt es, mit Lösungsmitteln wie Methylformiat, Benzin, Methanol, Aceton oder niederen Fettsäuren die normalen Fettsäuren von den verzweigten zu befreien²⁰). Mit solchen Solventien können auch vor der Oxydation schon verzweigte von unverzweigten Kohlenwasserstoffen entfernt werden²¹). Eine Scheidung der paarigen von den unpaarigen Fettsäuren ist damit nicht erreicht; sie ist nach neueren physiologischen Untersuchungen für die Bereitung von Speisefetten auch nicht erforderlich. Wie umfangreiche Versuche an Tieren und Menschen ergeben haben¹), sind die aus einem solchen Gemisch von Fettsäuren hergestellten Synthesefette den natürlichen Nahrungsfetten gleichwertig.

Als Ausgangsmaterial für die laboratoriumsmäßige Herstellung höherer aliphatischer Verbindungen für rein chemische oder für biologische Untersuchungen dienten bisher wohl ausschließlich die aus Naturprodukten gewonnenen Fettsäuren, gesättigte und ungesättigte, aliphatische und cycloaliphatische. Am Beispiel der Palmitinsäure wurde ein neues Verfahren beschrieben zum Abbau von geradzahigen Säuren zu ungeradzahigen unter Verlust eines C-Atoms. Durch Bromierung in α -Stellung, Überführung in α -Oxyfettsäure, Oxydation dieser zum Aldehyd mit Pb-Tetraacetat und anschließende sofortige Oxydation des Aldehyds mit Luft bei Gegenwart eines Überschusses von Pb-Tetraacetat wird in 84% Ausbeute Pentadecansäure gewonnen²²).

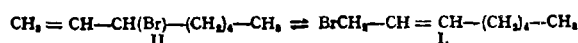
Unterwirft man Hexyl-Mg-Br mit Sebacinsäurechloridmonoäthylester der Grignard-Reaktion, so gewinnt man die 10-Keto-palmitinsäure, die sich nach Clemmensen zu Palmitinsäure reduzieren läßt²³). So wurde auch Stearinsäure hergestellt. Eine Totalsynthese der Stearinsäure gelang auf anderem Wege. Bei der Polykondensation von Crotonaldehyd mit Piperidin-Salz, z. B. Piperidin-acetat, wurde u. a. Hexadecaheptaenal isoliert, welches durch Maionester-Synthese und katalytische Hydrierung in Stearinsäure überführt werden konnte²⁴). Auch durch Oxydation von geeigneten 1-Alkyl Δ^1 -cyclohexenen konnte über 6-Keto-stearinsäure nach Reduktion Stearinsäure gewonnen werden²⁵). Brauchbarer zum Aufbau höherer Fettsäuren soll die Umsetzung von Alkyl-Grignard-Verbindungen mit Dicarbonsäurechloridmonoäthylester und Reduktion der Ketosäuren sein^{26,28}).

Die Synthese von ungesättigten Säuren war Gegenstand vieler Arbeiten. Durch katalytische Dehydrierung von Stearinsäure²⁹ bei 220° über Ni in einem Äthylen-Strom als H₂-Acceptor soll Ölsäure in 23% Ausbeute erhältlich sein²⁷). Die Trennung ungesättigter Säuren von gesättigten mit gleicher C-Zahl, die durch einfache Destillation meist nicht möglich ist, läßt sich durch Chromatographie an Bleicherden bewerkstelligen²⁸). Aus einem Gemisch von Palmitin-, Stearin- und Ölsäure adsorbiert Frankonit zuerst die ungesättigte Säure, dann Palmitin-, zuletzt Stearinsäure²⁹). Auch fraktionierte Kristallisation bei -20° bzw. -60° führt oft zum Ziel³⁰). Fettsäuren reagieren als Ester quantitativ mit Hydroxylamin-HCl und Na-Äthylat unter Bildung der schwer löslichen Hydroxamsäuren, die mit FeCl₃ oder Cu-Acetat charakteristische Farb- bzw. Fällungsreaktionen geben. Die Fettsäuren werden daraus durch Kochen mit verd. Alkohol und H₂SO₄ leicht regeneriert. Auch dieses Verfahren bietet ein Mittel zur Abtren-

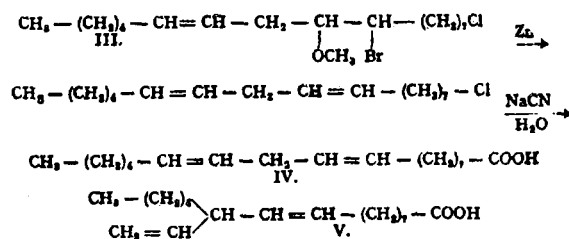
nung und Identifizierung von Fettsäuren³¹). Will man zu dem nämlichen Zweck von der Reaktionsfähigkeit der Doppelbindung Gebrauch machen, so kann man z. B. Ölsäure mit thiophen-freiem Benzol in Gegenwart von AlCl₃ auf dem Wasserbad erhitzen; man erhält 10-Phenyl-stearinsäure^{32,33}). Durch Destillation können nun die gesättigten Bestandteile, auch aus Ölen, entfernt werden. Die entsprechenden Tolylderivate sind für den gleichen Zweck herangezogen worden³⁴).

Δ^9 -Hexadecensäure kann in relativ guter Ausbeute aus Aleuritinsäure, jener zu etwa 30% aus dem Schellackreinharz erhältlichen 9,10,16-Trioxypalmitinsäure, gewonnen werden durch Ersatz des endständigen Hydroxyls durch H über das Tosyl- und Jod-Derivat, wobei gleichzeitig die Ausbildung der Doppelbindung erfolgt³⁵). Ölsäure und Δ^9 -Oleinsäure (Petroselinsäure) verschieben ihre Doppelbindung bei der Halogen-Abspaltung aus den durch HCl-Anlagerung gewonnenen Chlorstearinsäuren mit NiCO₃ in Richtung zum Methyl, nicht zum Carboxyl³⁶). Δ^{10} -Oleinsäure wurde aus gehärtetem Sonnenblumenöl isoliert³⁷), eine n-Hexakosensäure unter den Fettsäuren der Gehirncerebroside aufgefunden³⁸).

Versuche zur Totalsynthese der Linolensäure (IV) ergaben neben dieser 30% 11-n-Amyl-9, 12-dientridecansäure (V), da sich bei der Darstellung von 1-Brom-octen-(2) (I) ein Gleichgewicht mit 3-Brom-octen-(1) (II) einstellte³⁹:

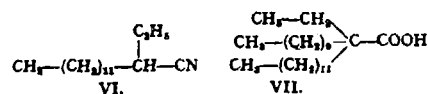


Die Grignard-Verbindung des primären Bromids (I) gab mit 1-Chlor-8,9-dibrom-9-methoxy-nonan die Verbindung III. Der weitere Verlauf der Synthese ist aus den Formeln ersichtlich:



2. Verzweigte Fettsäuren.

Gewisse verzweigte Fettsäuren sind von Interesse als Modelle für die vollständige Aufklärung der aus Tuberkelbacillen isolierten Phthionsäure, einer 26 C-Atome enthaltenden trisubstituierten Essigsäure⁴⁰). Diese doppelt α -verzweigte Säure entwickelt nach Intraperitonealer Injektion an normalen Kaninchen tuberkulöses Gewebe. Bislang wurde ihre Struktur als die einer Äthyl-n-decyl-n-dodecyl-essigsäure (VII) angesehen. Da sich aber das Amid der synthet. Äthyl-n-decyl-n-dodecyl-essigsäure (F. 87°)⁴¹) mit dem Phthionsäureamid (F. 45°) nicht identisch erwies, vertreten Buu-Hoï u. Cagniant in Übereinstimmung mit Spielmann u. Anderson⁴²) die Auffassung, daß die Phthionsäure in ihrer Hauptkette noch mindestens eine weitere Verzweigung besitzt, gemäß der allgemeinen Formel VIII. Die Identifizierung der beim Chromsäure-Abbau auftretenden Isoundecansäure⁴³) könnte zur Klärung der Phthionsäure-Struktur wohl entscheidend beitragen.



¹⁾ Elten Übersichtsbericht über die Chemie der acycl. Konstituenten der natürl. Fette u. Öle gab J. A. B. Smith, Annu. Rev. Biochem. 9, 93 [1940]. Eine Zusammenfassung der mikrobiolog. Fettsynthese schrieb K. Bernhauer, Ergebn. Enzymforsch. 9, 297 [1943].

²⁾ E. Keunecke, A. Kürzinger u. B. Weiß, D. R. P. 744 136 (1940, I. G.).

³⁾ E. Keunecke u. A. Kürzinger, D. R. P. 740 294 (1939, I. G.).

⁴⁾ H. Mendel u. J. Coops, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 58, 1133 [1939]; Chem. Zbl. 1940 I, 2941.

⁵⁾ Ch. R. Fordyce u. J. R. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 55, 3368 [1933]; Chem. Zbl. 1933 II, 3257.

⁶⁾ R. Kühn, Ch. Grundmann, H. Trischmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 248, 1V [1937].

⁷⁾ A. K. Schneider u. M. A. Spielmann, J. biol. Chemistry 142, 345 [1942]; Chem. Zbl. 1942 II, 2894.

⁸⁾ Reine, palmitinsäure-freie, Stearinsäure erhält man durch Hydrierung von Elaidinsäure, α - oder β -Eläostearinsäure, Linolsäure mit PtO₂ in Eisessig. I. P. Kass u. L. P. Keyser, J. Amer. chem. Soc. 62, 230 [1940]; Chem. Zbl. 1940 I, 2941.

⁹⁾ L. Margailon u. X. Angeli, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 206, 1622 [1938].

¹⁰⁾ Über Apparaturen zur erleichterten Trennung von C₁₁-C₂₀ Fettsäure-Gemischen s. W. Diemair u. W. Schmidt, Biochem. Z. 294, 348 [1937].

¹¹⁾ C. Manunli, Helv. chim. Acta 22, 1156 [1939].

¹²⁾ P. I. Hartsuch, J. Amer. chem. Soc. 61, 1142 [1939]; Chem. Zbl. 1939 II, 1043.

¹³⁾ Y. Inoue u. H. Yukawa, J. agric. chem. Soc. Japan 16, 100 [1940]; Chem. Zbl. 1941 I, 2375.

¹⁴⁾ W. Kimura, T. Omura u. H. Taniguchi, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 2686 [1938]; — A. J. Stirton u. R. F. Peterson, Ind. Engng. Chem. 31, 866 [1939]; Chem. Zbl. 1939 II, 3069.

¹⁵⁾ Ein älteres Verfahren zur Befreiung der Ölsäure von gesättigten Säuren besteht in einer Behandlung mit Hg(II)-acetat, S. H. Bertram, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 46, 400 [1927].

¹⁶⁾ W. Kimura u. J. Tsurugi, J. Soc. chem. Ind. Japan, suppl. Bind. 42, 390 B [1939]; Chem. Zbl. 1940 I, 1186. Über die Tollylierung von Fetten s. a. W. Kimura, Chem. Zbl. 1943 II, 215.

¹⁷⁾ W. Nagel u. W. Mertens, Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 976 [1941].

¹⁸⁾ J. I. Wanin u. A. A. Tschernojarowa, ebenda 70, 624 [1937]; Chem. Zbl. 1937 II, 563.

¹⁹⁾ A. Boncer u. J. Stalher, Fette u. Seifen 49, 243 [1942].

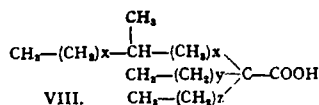
²⁰⁾ E. Klenk u. E. Schumann, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 272, 177 [1942]; Chem. Zbl. 1942 II, 175.

²¹⁾ C. R. Noller u. M. D. Girvin, J. Amer. chem. Soc. 59, 606 [1937]; Chem. Zbl. 1938 I, 4170.

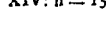
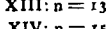
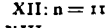
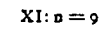
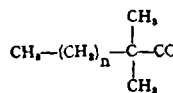
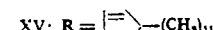
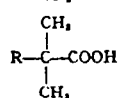
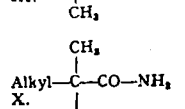
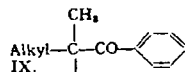
²²⁾ Vgl. R. J. Anderson, Fortsch. Chem. organ. Naturstoffe 3, 145 [1939].

²³⁾ Buu-Hoï u. P. Cagniant, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 76, 689 [1943]. S. a. Fußnote 1.

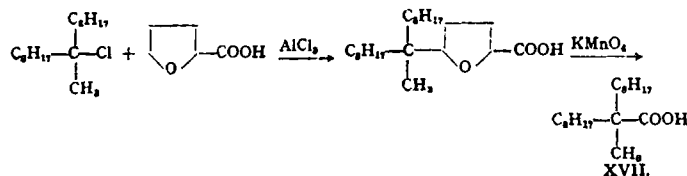
²⁴⁾ J. biol. Chemistry 112, 769 [1936].



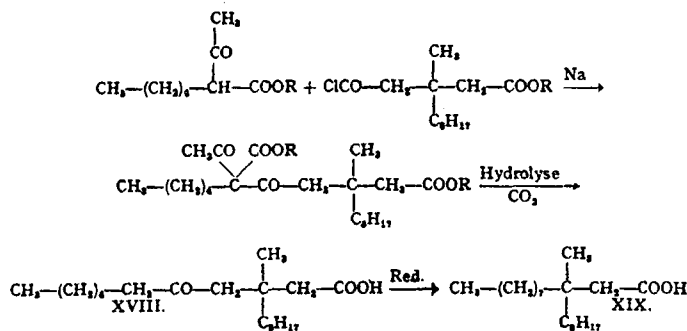
Die Synthese des Amids der Äthyl-n-decyl-n-dodecyl-essigsäure (VII) gelang nach einer von K. Ziegler u. H. Ohlinger⁴³⁾ angegebenen Reaktion durch Anlagerung von n-Dodecyl-bromid an α-Äthyl-myristinsäurenitril (VI) in Gegenwart von Na-Amid und Hydratisierung mit alkohol. KOH⁴⁴⁾. Nach einem älteren Verfahren von Haller u. Bauer wurden α-Dimethyl-laurin-(XI)⁴⁴⁾, -myristin-(XII), -palmitin-(XIII) und -stearinsäure (XIV) dargestellt, indem man das geeignete Alkylbromid mit Isopropylphenyl-keton in Gegenwart von NaNH₂ zu dem entsprechenden Dimethyl-alkyl-acetophenon (IX) umsetzte, das Benzol mit NaNH₂ abgespalte und das dabei entstandene Säureamid (X) verseifte⁴⁵⁾. Auch α-Dimethyl-chaulmoograsäure (XV)⁴⁶⁾ und Dimethyl-oleyl-essigsäure (XVI)⁴⁶⁾ konnten so aufgebaut werden.



α-Methyl-α-octyl-caprinsäure (XVII) wurde in karger Ausbeute auf folgendem Wege erhalten⁴⁷⁾:



β-Methyl-β-octyl-undecansäure (XIX) ließ sich mit Hilfe einer Acetessigester-Synthese über die 5-Keto-3-methyl-3-octyl-undecansäure (XVIII) folgendermaßen herstellen⁴⁷⁾:



Die Eigenschaft der Phthionsäure, an gesunden Tieren Tuberkulargewebe hervorzurufen, fand sich auch bei den trisubstituierten Essigsäuren XI–XIV⁴⁸⁾. Da die β-Methyl-β-octyl-undecansäure (XIX) wirkungslos war, besteht bei den α-disubstituierten Fettsäuren für diese Zellreaktionen offenkundig eine ausgeprägte Spezifität. Die kürzlich bekannt gewordene Feststellung, daß mit α-Dimethyl-myristinsäure an Meerschweinchen eine Immunität gegen virulente Tuberkelbacillen erzeugt werden konnte⁴⁹⁾ (Kochsches Phänomen), bedeutet vielleicht den Beginn einer erfolgreichen Entwicklung in der Bekämpfung der Tuberkulose. Hierdurch werden neue Möglichkeiten eröffnet für eine zukünftige Immunotherapie mit synthetischen Stoffen und eine spezifisch gegen diese Erreger gerichtete Chemotherapie.

⁴³⁾ Liebigs Ann. Chem. 495, 84 [1932].

⁴⁴⁾ Haller u. Bauer, Ann. Chimie 1, 15 [1914].

⁴⁵⁾ Ng. Ph. Buu-Hoi u. P. Cagniant, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 279, 76 [1943].

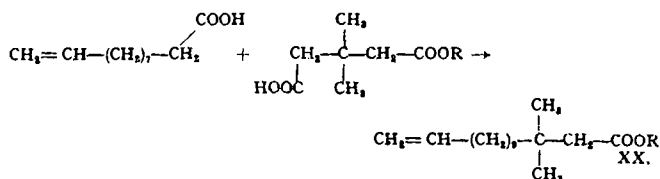
⁴⁶⁾ Buu-Hoi u. Cagniant, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 9, 355 [1942]; Chem. Zbl. 1942 II, 2783.

⁴⁷⁾ R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1940, 508.

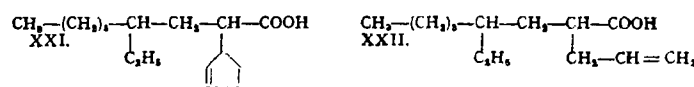
⁴⁸⁾ Buu-Hoi u. A. R. Ratsimamanga, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 137, 189 [1943].

⁴⁹⁾ J. Paraf, J. Desbordes, Buu-Hoi, A. R. Ratsimamanga u. P. Cagniant, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 138, 12 [1944].

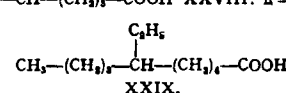
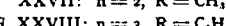
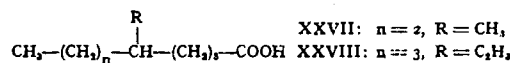
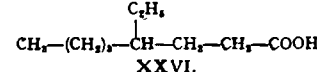
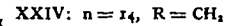
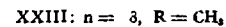
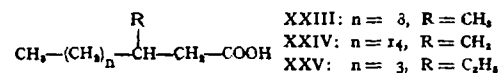
Die β-disubstituierte 3-Dimethyl-Δ¹³-tetradecensäure (XX) entstand durch Elektrolyse von Na-Undecylenat mit dem Na-Salz des β-Dimethyl-glutarsäure-monoäthylesters in Methanol⁵⁰⁾:



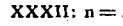
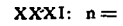
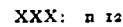
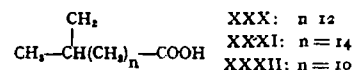
Aus Δ²-Cyclopentenyl-malonsäureester und 2-Äthyl-hexyl-bromid wurde die an 2 Stellen verzweigte (2-Äthylhexyl)-Δ²-cyclopentenyl-essigsäure (XXI), sinngemäß auch (2-Äthylhexyl)-allyl-essigsäure (XXII) dargestellt⁵¹⁾.



Anlässlich physiologischer Untersuchungen wurden noch andere verzweigte gesättigte Fettsäuren hergestellt⁵¹⁾. β-Methyl-dodecansäure (XXIII) ließ sich aus Methyl-nonyl-carbinol über das Bromid mit Hilfe der Malonester-Synthese gewinnen⁵¹⁾. Ausgehend von Palmitinsäure über Methyl-palmityl-keton, 2-Oxy-heptadecan, 2-Brom-heptadecan führt die Malonester-Synthese zu β-Methyl-stearinsäure (XXIV)⁵²⁾. β-Äthyl-heptansäure (XXV) entstand aus 2-Äthyl-hexylbromid über das Nitril⁵³⁾. γ-Äthyl-octansäure (XXVI) war durch Malonester-Synthese aus 2-Äthyl-hexylbromid zugänglich; aus 3-Methyl-decylbromid entstand δ-Methyl-dodecansäure (XXVII)⁵⁴⁾. Zur Synthese der δ-Äthyl-nonansäure (XXVIII) mußte dagegen 4-Äthyl-octyl-bromid mit KCN zum Cyanid umgesetzt und dieses verseift werden. Für ε-Äthyl-decansäure (XXIX) war wieder die Malonester-Synthese mit 4-Äthyl-octylbromid anwendbar. Über andere verzweigte höhere Fettsäuren (Dialkyl-essigsäuren) berichten Arbeiten von R. Adams u. Schülern⁵⁴⁾.



Methyl-verzweigte Fettsäuren vom Typ XXX–XXXII können durch Einwirkung der Grignard-Verbindung des geeigneten verzweigten Alkylbromids auf Sebacinsäurechlorid (oder besser Sebacinsäurechlorid-monoäthylester) und Reduktion des erhaltenen Ketons erzeugt werden, z. B. 14-Methyl-pentadecansäure (XXX), 16-Methylheptadecansäure (XXXI), 12-Methyltridecansäure (XXXII)⁵⁷⁾:



In der weiteren Forschung nach antituberkulösen und antileprösen Arzneimitteln wurden auch α-monosubstituierte Chaulmoograsäuren synthetisiert. Malonester-Synthesen von Methyl-, Allyl-, Benzyl- und n-Heptyl-malonester mit Hydnocarpylchlorid führten zu den entsprechenden α-substituierten Chaulmoograsäuren XXXIII–XXXVI⁵⁸⁾. So waren auch α-Cyclopentenyl- (XXXVII) und α-Cyclohexenyl-chaulmoograsäure (XXXVIII)⁵⁹⁾ und aus Methylmalonester mit Chaulmoogrylchlorid α-Methyl-chaulmoogryl-essigsäure (XXXIX)⁴⁶⁾ erhältlich.

⁵⁰⁾ G. Gustbée u. E. Stenhagen, Svensk kem. Tidskr. 54, 243 [1942]; Chem. Zbl. 1942 I, 1769.

⁵¹⁾ W. Keil, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 179 [1942].

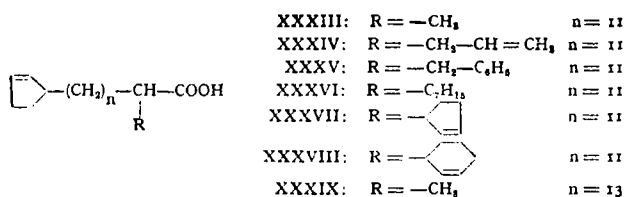
⁵²⁾ R. Kuhn, F. u. L. Köhler, ebenda 242, 191 [1936].

⁵³⁾ W. Keil, ebenda 276, 31 [1942].

⁵⁴⁾ Z. B. W. M. Stanley u. R. Adams, J. Amer. chem. Soc. 54, 1548 [1932].

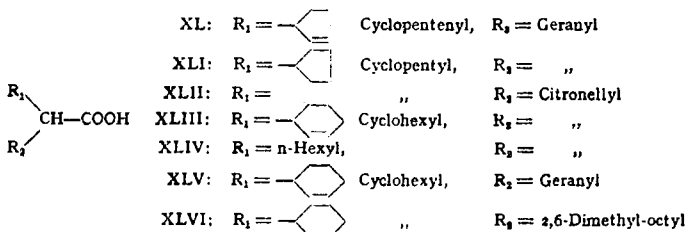
⁵⁵⁾ Buu-Hoi, P. Cagniant u. J. Janicaud, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 212, 1105 [1941]; Chem. Zbl. 1942 I, 2254. Vgl. auch Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1185 [1942] u. C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 212, 729 [1941].

⁵⁶⁾ Buu-Hoi u. Cagniant, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 9, 99 [1942]; Chem. Zbl. 1942 II, 885.

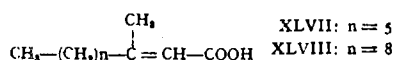


Reduziert man n-Docosansäureester zum Alkohol und setzt das Jodid mit Methylmalonester um, so gelangt man zur α-Methyl-tetrakosansäure⁴²⁾. Die isomere 10-Methyl-fettsäure war durch Grignard-Synthese aus 10-Ketoundecansäureester und dem entsprechenden Alkylbromid zugänglich. Mit Hilfe von Methylmalonester wurde auch 2-Methyl-eikosansäure dargestellt⁴⁷⁾.

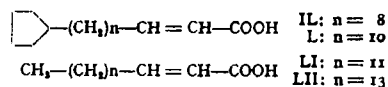
Folgende Alkyl-terpenyl-essigsäuren wurden beschrieben⁴⁸⁾:



Bei ihrer Darstellung traten durch sterische Hinderung bedingte Effekte auf. Die disubstituierten Malonester wurden von Lauge nur langsam angegriffen, und die Verseifung erfolgte z. T. nur halbseitig, so daß nach der Decarboxylierung Monocarbonsäureester vorlagen. Der α-Cyclohexylgeranyl-essigsäure (XLV) und 2-Cyclohexyl-5,9-dimethyl-caprinsäure (XLVI) wird starke Wirksamkeit gegen Tuberkelbacillen zugeschrieben⁴⁹⁾. Zur Synthese von β-Methyl-β-n-hexyl-acrylsäure (XLVII) bzw. α-Methyl-β-n-nonyl-acrylsäure (XLVIII) wurde Methyl-hexyl-(bzw. nonyl)-keton mit Bromessigester nach Reformatsky behandelt und die entstandene Oxysäure mit Acetanhydrid und ZnCl₂ dehydratisiert⁵²⁾.

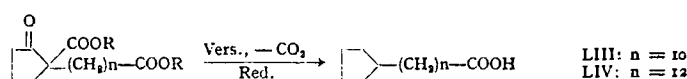


Die Tatsache, daß Chaulmoograöl und andere Chaulmoogra-Präparate trotz der therapeutischen noch bedeutende toxische Eigenschaften besitzen, während die linearen ungesättigten Fettsäuren wie die Ölsäure normale Bestandteile der lebenden Zellen sind und dem Körper ohne Schaden täglich mit der Nahrung zugeführt werden, veranlaßte Buu-Hoi u. Cagniant zur Synthese einer isomeren Chaulmoograsäure, welche ihre Doppelbindung nicht im Cyclopenten-Ring; sondern in α,β-Stellung zum Carboxyl trägt. Diese als Pseudochaulmoograsäure (IL) und Pseudohydrocarpussäure (L) bezeichneten Säuren wurden durch Enthathogenierung mit Diäthylamin der mit Brom und rotem P bromierten ω-Cyclopentyl-un- (bzw. tri-)decansäureester dargestellt⁶⁰⁾. Ausgehend von Tetra- bzw. Hexadecansäure wurde durch Pb-Tetraacetat-Spaltung der α-Oxysäuren der um 1 C-Atom kürzere Tri- bzw. Pentadecyl-aldehyd erhalten und dieser mit Malonsäure zu der unpaarigen Δ²-Penta- (LI) bzw. Heptadecensäure (LII) kondensiert⁶¹⁾.



Die Totalsynthese der cycloaliphatischen Dihydrohydrocarpussäure (LIII) gelang durch 75proz. Umsetzung des K-Derivates des Cyclopentanon-2-carbonsäureesters mit ω-Brom-undecansäureester (das Na-Derivat gibt nur 5–10% Ausbeute), Verseifung, Decarboxylierung und Reduktion⁶²⁾. Sinngemäß wurde auch die Synthese der Dihydrochaulmoograsäure (LIV) durchgeführt⁶³⁾.

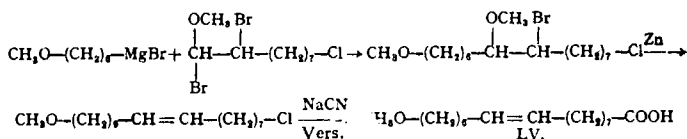
⁴¹⁾ E. Stenhagen u. B. Tägtström, Svensk kem. Tidskr. 54, 145 [1942]; Chem. Zbl. 1942 II, 2782.
⁴²⁾ Th. Wagner-Jauregg u. H. Arnold, Liebig's Ann. Chem. 529, 274 [1937].
⁴³⁾ Th. Wagner-Jauregg, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. 124, 314 [1942]. — L. S. Leder-Packendorf, Ber. Akad. Wiss. USSR [russ.] 31 (N. S. 9), 756 [1941]. Chem. Zbl. 1943 I, 2292.
⁴⁴⁾ Buu-Hoi u. Cagniant, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1181 [1942].
⁴⁵⁾ W. M. Lauer, W. J. Gensler u. E. Miller, J. Amer. chem. Soc. 63, 1153 [1941]; Chem. Zbl. 1941 II, 1614.
⁴⁶⁾ Bokil u. Nargund, J. Univ. Bombay 6, 93 [1937]; Chem. Zbl. 1938 I, 4612.
⁴⁷⁾ Buu-Hoi u. Cagniant, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 9, 107 [1942]; Chem. Zbl. 1942 II, 886.



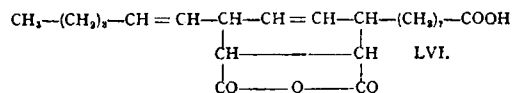
Über Abwandlungen der Chaulmoograsäure durch oxydative Öffnung des Cyclopenten-Ringes vgl. Fußnote 64.

Höhere α-Oxy-fettsäuren waren aus α-halogenierten Säuren mit KOH leicht zugänglich²²⁾, z. B. α-Oxy-chaulmoograsäure⁶⁰⁾. 10 Oxy-stearinsäure entstand aus dem mit Benzoylperoxyd gewonnenen Oxyd der Ölsäure bei der katalyt. Reduktion⁶⁵⁾. Durch Oxydation von K-Oleat mit KMnO₄ in Wasser wurde ein Gemisch von 9,10- und 10,9-Oxy-keto-stearinsäure erhalten, das sich durch KOH in Azelainsäure und Nonansäure spalten ließ⁶⁶⁾. Bei 5fachem Überschuß an KOH verlief die Spaltung zu 75%. Mit 1 Mol KOH bildeten sich bei 50° 41% Dioxy-stearinsäure. Die beiden diastereomeren Formen der 9,10-Dioxy-stearinsäure weisen erhebliche Unterschiede in den Reaktionsgeschwindigkeiten auf. Während die Acetylierung mit Acetanhydrid der Säure vom F. 95° wegen der korrespondierenden OH-Gruppen schwerer als bei derjenigen vom F. 132° erfolgt⁶⁷⁾, wird die tieferschmelzende Säure mit Pb-Tetraacetat wesentlich rascher oxydiert als die höherschmelzende⁶⁸⁾. Die Hydratisierung von Δ⁹-Undecinsäure mit H₂SO₄ ergab 59% 9-Keto- neben 41% 10-Keto-undecansäure, mit Hg(II)-acetat entstanden 46% 9-Keto- und 54% 10-Ketosäure⁶⁹⁾. Die Synthese von 7,16-Dioxy-hexadecansäure gelang aus 1-Chlor-undecen-(9) und Cycloheptanon auf kompliziertem Wege⁷⁰⁾.

ω-Methoxy-9,10-hexadecensäure (LV), die als Ausgangsstoff für eine Aleuritinsäure-Synthese dienen soll, konnte durch Einwirkung von 6-Methoxy-hexyl-MgBr auf 1-Chlor-8,9-dibrom-9-methoxy-nonan, Behandlung mit Zn, Umsetzung mit NaCN und Verseifung erzeugt werden⁷¹⁾:



Die Struktur des durch Einwirkung von Maleinsäureanhydrid auf β-Eläostearinsäure entstandenen Adduktes konnte durch dehydrierende Decarboxylierung nach einer Vorschrift von Wagner-Jauregg⁷²⁾ als LVI bewiesen werden⁷³⁾.



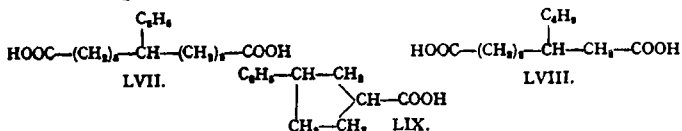
3. Dicarbonsäuren.

Höhere Dicarbonsäuren sind auf verschiedenem Wege erhalten worden. Die Elektrolyse des K-Salzes von Sebacinsäure-monoäthylester mit Pt-Elektroden ergab in relativ guter Ausbeute n-Octadecan-disäure-diäthylester-(1,18)^{74,75)}. Über die durch Reduktion erzeugten Glykole, Dijodide und Dinitrile sind α,ω-Dicarbonsäuren bis zu 24 C-Atomen aufgebaut worden⁷⁶⁾. Die geradkettigen, gesättigten Dicarbonsäuren zeigen von C₁₆ ab etwa alle den gleichen Schmelzpunkt (127°) und gleichen in dieser Eigenschaft den entsprechenden, sehr ähnlich schmelzenden Polymethylenglykol- bis -[p-methoxyphenyl]-äthern (F. 124°) (vgl. V,1); die Säureamide von C₁₂–C₁₈ schmelzen zwischen 108 und 110° (vgl. VII,2).

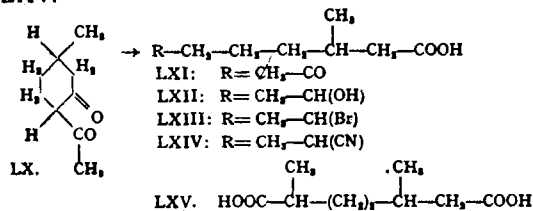
Verzweigte β- und γ-Äthyl-dicarbonsäuren sind nur durch systematische Verlängerung der C-Kette über die Bromide, Cyanide usw. hergestellt worden. Die Synthese von γ-Äthyl-korksäure

⁶⁰⁾ Dissert. E. Grohmann, Univ. Zürich, 1937.
⁶¹⁾ G. W. Pigulewski u. S. J. Rubaschko, J. Chim. gén. [russ.] 9, 829 [1939].
⁶²⁾ T. P. Hilditch u. H. Plimmer, J. chem. Soc. [London] 1942, 204; Chem. Zbl. 1942 II, 2782.
⁶³⁾ W. J. Jessafow, Chem. Zbl. 1939 II, 3807.
⁶⁴⁾ Hilditch u. Jasperson, Nature [London] 147, 327 [1941]; Chem. Zbl. 1942 II, 2470.
⁶⁵⁾ M. L. Sherrill u. J. C. Smith, J. chem. Soc. [London] 1937, 1501; Chem. Zbl. 1938 I, 2346.
⁶⁶⁾ Ch. Collaud, Helv. chim. Acta 26, 1155 [1943]; Chem. Zbl. 1943 II, 1190.
⁶⁷⁾ P. C. Miller u. S. Mukherjee, J. Indian chem. Soc. 19, 303 [1942]; Chem. Zbl. 1943 I, 2392.
⁶⁸⁾ Th. Wagner-Jauregg, Liebig's Ann. Chem. 491, 6 [1931].
⁶⁹⁾ I. J. Rinkes, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 62, 557 [1943]. — Über Dien-Synthesen mit höheren Fettsäuren s. K. Alder, Neuere Methoden d. präparat. organ. Chemie I, S. 272, Verlag Chemie 1943.
⁷⁰⁾ Sh. Swann jr., R. Oehler u. P. S. Pinkney, Org. Syntheses 21, 48 [1941]; Chem. Zbl. 1942 II, 1336.
⁷¹⁾ Sh. Shitina, J. Soc. chem. Ind. Japan, suppl. Bind. 40, 324 B [1937]; 42, 147 B [1939]; Chem. Zbl. 1938 I, 575; 1940 I, 1646.

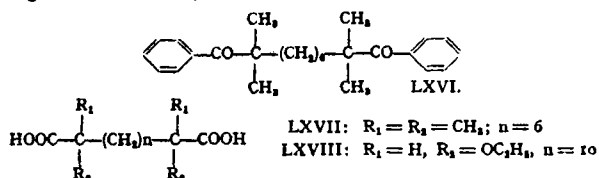
(LVII) z. B. ging über folgende 8 Stufen: α -Äthyl-bernsteinsäure Red. \rightarrow 2-Äthyl-1,4-butandiol \rightarrow 2-Äthyl-1,4-dibrom-butan $\xrightarrow{\text{KCN}}$ 2-Äthyl-1,4-dicyan-butan $\xrightarrow{\text{Vers.}}$ β -Äthyladipinsäure \rightarrow 3-Äthyl-1,6-hexandiol \rightarrow 3-Äthyl-1,6-dibrom-hexan \rightarrow 3-Äthyl-1,6-dicyan-hexan \rightarrow γ -Äthyl-korksäure⁵⁹). Analog wurde auch die mit LVII isomere β -Butyl-adipinsäure (LVIII) aus α -Butyl-bernsteinsäure dargestellt. 2-Äthyl-1,4-dibrom-butan, welches mit 2 Mol Malonester direkt zur entsprechend substituierten Korksäure hätte führen können, reagierte quantitativ unter Ringschluß und Bildung von 3-Äthyl-cyclopentan-carbonsäure (LIX).



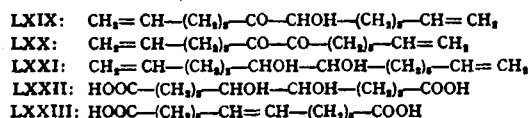
Die Synthese der α, ϵ -Dimethyl-korksäure (Tetrahydro-Hildebrandt-Säure, LXV¹) ließ sich auf folgendem Wege durchführen⁵²: Ausgehend vom 3-Methyl-cyclohexanon gelangte man nach Kondensation mit Na und Essigester zum 3-Methyl-6-acetylcyclohexanon (LX), das mit Lauge zur 3-Methyl-7-keto-caprylsäure (LXI) aufgespalten wurde. Nach katalytischer Reduktion zur Oxsäure LXII und deren Überführung in die Brom-Verbindung LXIII verlief die weitere Umsetzung mit KCN nur mit dem Methylester befriedigend zu LXIV. Verseifung mit Alkali ergab LXV.



Das Verfahren von Haller u. Bauer⁴⁴) (vgl. I, 2) ließ sich auch auf die Darstellung höherer Dicarbonsäuren ausdehnen. $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetramethyl-sebacinsäure (LXVII) entstand aus 1,6-Dibrom-hexan mit 2 Molekeln Isopropyl-phenyl-keton über $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetramethyl-1,8-dibenzoyl-octan (LXVI)⁴⁵). Höhere α, α' -Diäthoxy-dicarbonsäuren (z. B. LXVIII) sind zugänglich durch Kondensation von Äthoxymalonester mit Dibromiden, Verseifung und Decarboxylierung⁷⁶).



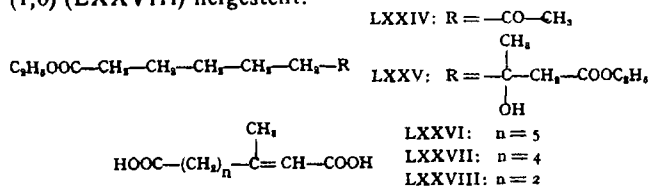
Über eine Synthese der cis- und trans- Δ^{10} -Eikosen-disäuren-(1,20) (LXXIII), die von Interesse für die Synthese cyclischer Ketone vom Typus des Zibetons sind, wurde von Ruzicka, Plattner u. Widmer berichtet⁷⁷). ω -Undecensäure-methylester ergab bei der Acyloin-Kondensation mit Na-Dokosadien-(1,21)-on-11-ol-(12) (LXIX) neben dem Diketon LXX, deren Reduktion mit Al-Isopropylat in glatter Reaktion ein ohne Schwierigkeit voneinander trennbares tiefschmelzendes α -Glykol (LXXI) und ein hochschmelzendes β -Glykol (LXXII) lieferte. Durch Ozonisation der Diacetate in Gegenwart von Wasser nach Rieche⁷⁸) gelangte man zu den isomeren Dicarbonsäuren LXXII, über die Dibrom-Verbindungen der Ester schließlich nach Enthologenierung zu den beiden cis, trans-isomeren Säuren LXXIII.



Aus Aleuritinsäure wurden auf ähnlichem Wege die cis- und trans- Δ^9 -Octadecen-disäuren-(1,18) dargestellt⁷⁹).

Die ungesättigte verzweigte Dicarbonsäure 3-Methyl- Δ^2 -nonendisäure-(1,9) (LXXVI) wurde durch Wasserabspaltung aus dem mittels Reformatzky-Synthese mit Bromessigester und 7-Keto-

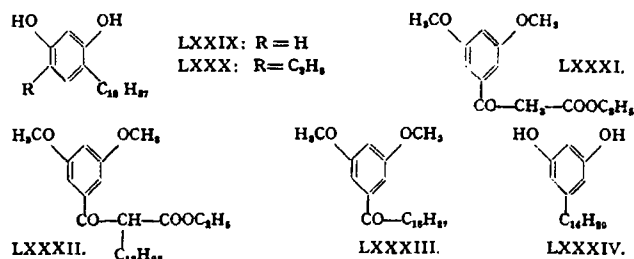
caprylsäureester (LXXIV) aufgebauten 3-Methyl-3-oxo-azelaensäureester (LXXV) und anschließende Verseifung gewonnen⁸²). Auf gleiche Weise wurden auch 3-Methyl- Δ^2 -octendisäure-(1,8) (LXXVII) und 3-Methyl- Δ^2 -hexendisäure-(1,6) (LXXVIII) hergestellt.



Die Trennung benachbarter Glieder höherer homologer Dicarbonsäuren bietet wegen ihrer großen Ähnlichkeit meist erhebliche Schwierigkeiten. Auf Grund ihres unterschiedlichen Dissoziationsgrades, der mit zunehmender Molekülgröße abnimmt, ist es möglich, aus der Lösung der Alkali-Salze durch fraktionierte Säurezugabe die homologen Komponenten eines Gemisches der Reihe nach annähernd quantitativ und sehr rein abzuscheiden⁸⁰). Auch die Überführung in die Methylester, deren fraktionierte Destillation und Verseifung ist für die Zerlegung von Dicarbonsäuregemischen mit Erfolg angewandt worden⁸¹). Empfohlen wurde auch, an Stelle der Verseifung, die Methylester mit Hydrazinhydrat in die schwerlöslichen Hydrazide zu überführen⁸²).

4. Höher-kernalkylierte Phenol-Derivate.

Es sind auch Versuche beschrieben zur Einführung höherer Alkyle in substituierte Benzol-Kerne. Butenandt u. Stodola haben die Substitution von Resorcin mit C_{14} - und C_{18} -Alkylen durchgeführt. Für eine Substitution in 4-Stellung reduzierten sie das nach Adam u. Miller durch Kondensation von Resorcin mit Stearinsäure unter Verwendung von ZnCl_2 hergestellte 4-Stearoyl-resorcin mit Zn-Amalgam und HCl zu 4-Octadecyl-resorcin (LXXIX); das Resorcin darf bei dieser Reaktion noch in 6-Stellung substituiert sein, z. B. 4-Octadecyl-6-äthyl-resorcin (LXXX)⁸³). 5-Tetradecyl-resorcin (LXXXI) wurde dargestellt durch Alkylierung des Ketoesters LXXXI mit Lauryljodid zu LXXXII, Spaltung mit Eisessig- H_2SO_4 zu dem 5-Myristinoyl-resorcin-äther (LXXXIII) und dessen Reduktion mit Zn-Amalgam und Erhitzen mit H₂ zu LXXXIV.



Das Studium von alkylierten Resorcinen ist wichtig für die Aufklärung von α - und β -Leptosol, zwei von J. A. Crowder, F. H. Stodola u. R. J. Anderson⁸⁴) aus dem Unverseifbaren des acetonlöslichen Fettes von Bacillus Lepae isolierte, ihrem Charakter nach phenolische Substanzen, die Butenandt u. Stodola auf Grund eines Vergleiches ihrer UV-Absorption sowie Farb- und Fällungsreaktionen mit geeigneten synthetischen Phenolen als 4,5,6-Trialkyl-resorcin-monomethyläther erkannt haben.

Die Anwesenheit von alkylierten Resorcin-Derivaten in Leprabacillen verdient in Analogie zu den Erfahrungen, welche mit den aus dem Erreger der Tuberkulose isolierten verzweigten Fettsäuren (vgl. I, 2 u. Fußnote 1) gemacht werden konnten, auch größere Beachtung als Vorbild bei Untersuchungen auf dem Gebiet der Chemotherapie der Lepra. Es liegen Anzeichen dafür vor, daß der 4-n-Hexyl-resorcinmonochaulmoogroylester auf Kochs Bacillen die wie Bac. Lepae zu den säurefesten Bacillen gehören, bakteriostatisch wirkt⁸⁵). Auch auf das überlegene baktericide Vermögen einiger Phenol-Derivate wie Mono- und Dijodsalicylsäure⁸⁶) gegenüber säurefesten Bacillen

⁵⁹) W. Lehmann, R. Schröter, D. R. P. 737691 (1939, I. O.). Siehe auch Fußnote 51.

⁶⁰) Appel, Böhm, Kell u. Schiller, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 186 [1942].

⁶¹) H. Hansen, Z. ges. exp. Med. 113, 230 [1943]. — I. H. Müller, J. Bacteriol. 34, 163 [1937].

⁶²) A. Butenandt u. F. H. Stodola, Liebigs Ann. Chem. 539, 40 [1939].

⁶³) J. biol. Chemistry 114, 431 [1936].

⁶⁴) R. Prigge, Kll. Wochr. 1941 I, 657, 633; Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold, E. Heimerl, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. 124, 317 [1942].

⁶⁵) A. K. Sax u. F. Dornhelm, Science 93, 622 [1941]; Chem. Ztbl. 1943 I, 1579; Th. Wagner-Jauregg, Z. ges. exp. Med. 113, 505 [1944].

⁷⁷) M. Meyer, C. R. hebdom. Séances, Acad. Sci. 203, 1370 [1936]; Chem. Zbl. 1937 I, 4087.

⁷⁸) Helv. chim. Acta 25, 604 [1942]; Chem. Zbl. 1942 II, 2131.

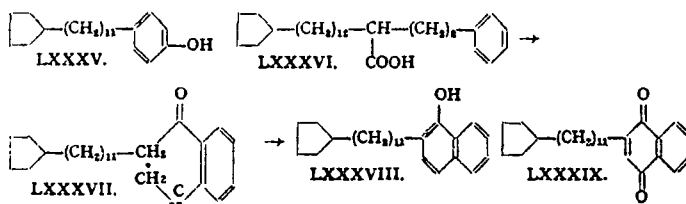
⁷⁹) D. R. P. 565158, Chem. Zbl. 1933 I, 673.

⁸⁰) H. Hunsdiecker, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 77, 185 [1944].

sei in diesem Zusammenhang hingewiesen. Von Benzol-Derivaten hat sich als relativ gut wirksamer Stoff gegen Rattenlepra das p-Nitro-benzoat des Oleylthiols erwiesen⁸⁷⁾.

Für die therapeutische Prüfung sind auch 4-Dihydrohydnocarpyl-phenol (LXXXV), 2-Dihydrohydnocarpyl- α -naphthol (LXXXVIII) und 2-Dihydrohydnocarpyl-1,4-naphthochinon dargestellt worden⁸⁸⁾; die Prüfungsergebnisse stehen noch aus. LXXXV entstand aus Dihydrohydnocarpylchlorid und Anisol mit AlCl_3 , Reduktion und Äther-Spaltung. Kondensiert man Dihydrohydnocarpylbromid mit $[\beta$ -Phenyläthyl]-malonester zu LXXXVI und unterwirft das Chlorid dem Ringschluß, so gelangt man zu LXXXVII, welches nach Se-Dehydrierung LXXXVIII ergibt. Reduziert man das Keton LXXXVII nach Clemmensen und dehydriert mit Se, so kann man das erhaltene β -Dihydrohydro-

carpyl-naphthalin mit CrO_3 -Eisessig in das 2-Dihydrohydnocarpyl-1,4-naphthochinon (LXXXIX) verwandeln. LXXXV ist in wäßriger Lauge wenig, LXXXVIII unlöslich.



⁸⁷⁾ Th. Lennartz, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 836 [1942].

⁸⁸⁾ Buu-Hoi u. Cogniant, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 216, 120 [1943].

Fortsetzung in Nr. 2

Eiweiß- und Fettgewinnung über Hefe aus Sulfitablauge

Von Direktor Dr.-Ing. E. SCHMIDT, Mannheim-Waldhof

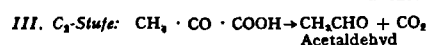
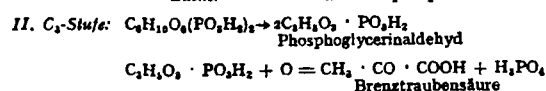
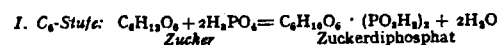
Mit dem Problem der Eiweißgewinnung aus Zucker und Melasse als Kohlenstoff-Quelle befaßten sich im ersten Weltkrieg Delbrück u. Mitarb. Es gelang ihnen, unter Verwendung von Ammonium-Salzen als Stickstoff-Quelle und sonstigen anorganischen Nährsalzen bei intensiver Belüftung eine Wuchshefe zu züchten. Die verwendeten Hefearten aus der Klasse der „fungi imperfecti“ waren Kahlhefen, Torula- und Monilia-Arten. Aber schon 1916 trat in Deutschland ein solcher Mangel an Rübenzucker und Melasse ein, daß die mit großen Kosten errichteten Futterhefefabriken wieder geschlossen werden mußten. Es bedeutete eine grundlegende Änderung, als man sich durch Holzverzuckerung grundsätzlich vom landwirtschaftlichen Anbauzucker frei machte und Fink auch die Fichtensulfitablauge mit bestem Erfolg für die Hefezüchtung heranzog. Das letztere hat vor allem große wirtschaftliche Bedeutung, da der Zucker der Sulfitablauge wesentlich billiger ist als der Zucker aus der Holzverzuckerung, der in Form der sauren Holzzuckerlösung mit etwa 10 RM. bis 12 RM. je 100 kg Reduktionssubstanz eingesetzt werden muß und daher die Hefe schon mit 25–30 Pf./kg Hefe vorbelastet. Die Zucker der Sulfitablauge sind nicht einheitlich, weder in Art noch in Menge. Während die Holzverzuckerungswürzen ~80% Hexosen und 20% Pentosen enthalten, bestehen die Fichtensulfitablaugen aus ~75% Hexosen und 25% Pentosen und die Buchenholzablaugen aus nur 10–15% Hexosen und 85–90% Pentosen. Als Fink 1936 die Fichtenablaugen, die den Holzzuckerwürzen noch sehr nahe stehen, vorschlug, kam er damit in Konkurrenz mit der Verwendung der Fichtenablaugen zur Spritgewinnung, die in den großen Zellstoffwerken schon seit 15–20 Jahren durchgeführt wurde und mengenmäßig im Jahre 1937/38 40% des Treibstoffsprits deckte. Es bestand daher kaum Aussicht, daß diese bestehenden Fabrikationen auf Hefegewinnung umgestellt werden könnten. Anders konnte es aber mit den pentosenreichen Laubholzablaugen sein. Bis 1937 gab es praktisch keine Laubholzablaugen, nur etwas von Aspe und Buche, weil die Papierindustrie eine nur recht beschränkte Menge Laubholzzellstoff verarbeiten kann. Als der Buchenzellstoff für die Kunstfasererzeugung eingesetzt wurde, stieg die Buchenzellstoff-erzeugung in wenigen Jahren von 30000 t auf ~300000 t an, und damit erhöhte sich der Anfall an technisch erfaßbarem Laubholzzucker von etwa 13000 auf etwa 130000 t/Jahr. Dieser Zucker eignete sich aber wegen seines hohen Pentosan-Anteils nicht für die vorhandene Sprit-erzeugung, höchstens konnte Buchenablauge in geringer Menge der Fichtenablauge bei der Vergärung zuge-mischt werden.

Es setzten daher umfangreiche weitere Versuchsreihen ein, um die Frage einer Verwertung der Pentosen einer Lösung zuzuführen, zumal neben den Laubholzablaugen Pentosen ja auch in den Schlemphen der Sulfitfabriken – hierbei dürfte es sich jährlich um ~40000 t Reduktionssubstanz handeln – und den Schlemphen der Holzzuckerwürzen in großen Mengen zur Verfügung standen. Ohne alle Versuche nun im einzelnen zu behandeln, sei nur kurz erwähnt, daß man Pentosen mit Fusarienpilzen zu Alkohol vergären kann bei allerdings sehr langen Gärzeiten, daß es weiterhin gelang, aus Pentosen Butylalkohol, Milchsäure, Bernstein-

säure, Citronensäure, Buttersäure und Oxalsäure auf gärungs-chemischem Wege herzustellen; am glücklichsten und erfolgreichsten erwiesen sich aber doch die Arbeiten von Fink¹⁾ u. Lechner einerseits und der I. G. Farbenindustrie andererseits, nämlich den Pentosen-Zucker zum Aufbau von Hefeeiweiß, also zur biologischen Zellsubstanzsynthese zu benutzen. Von vielen hierbei untersuchten Hefen erwiesen sich wiederum torula utilis und monilia candida – die Hefen des ersten Weltkrieges – als besonders geeignet trotz anfänglicher großer Fehlschläge, die darin bestanden, daß zwar Xylose von der torula angegriffen und verbraucht wurde, ohne daß jedoch ein entsprechender Hefezuwachs eintrat. Schließlich aber gelang dann doch die Dauerzüchtung von torula utilis in Xylose-Lösungen in vielen Generationsreihen und anschließend auch in Buchensulfitablauge. Bemerkenswert war hierbei die Beobachtung, daß die Vermehrungsgeschwindigkeit von Torula in Xylose wesentlich geringer ist als in Glucose, eine Tatsache, die auch für Fichten- und Buchenablauge ihre Gültigkeit hat, worauf wir später noch zurückkommen werden. Eine weitere wichtige Feststellung Finks und seiner Mitarbeiter lag darin, daß auch die in der Sulfitablauge vorhandene Essigsäure mit zum Hefeaufbau verwendet wird. Dies ist von erheblicher wirtschaftlicher Bedeutung, da ja Fichtenablaugen etwa 15% und Buchenablaugen sogar 35% der Reduktionssubstanzen an Essigsäure besitzen. Auch die Fichtenschlemphen enthalten 35–40% Essigsäure auf Reduktionssubstanz. Dieser Gehalt an Essigsäure trägt daher wesentlich zur Steigerung der Hefeausschüttung aus Sulfitablaugen und Sulfit-schlemphen bei.

Es ist nun keineswegs müßig, sich über den Chemismus der Zell-synthese eine angenäherte Vorstellung zu machen. Wenn wir auch leider noch weit davon entfernt sind, diesen Chemismus in seinem ganzen Umfang klar zu übersehen, so haben sich doch im Laufe der Zeit so viele Erkenntnisbausteine angesammelt, daß man sich wenigstens ungefähr eine Vorstellung von den auftretenden Auf- und Abbaureaktionen machen kann.

Sicher erscheint, daß zunächst der Zucker von der C_6 -Stufe unter Mitwirkung von Phosphat-Verbindungen zur C_3 -Stufe sich aufspaltet unter Bildung von Brenztraubensäure. Diese geht dann unter Einwirkung des Enzyms Carboxylase I unter CO_2 -Abspaltung in Acetaldehyd und damit in die C_2 -Stufe über. Erwähnt sei, daß wir seit 1940 die Konstitution des Carboxylase-Enzyms kennen und wissen, daß es ein magnesia-haltiges Diphosphoaneurin-Proteid ist. Wir brauchen daher Magnesia unter den Nährsalzen, u. zw. bei Torula etwa 0,5% auf atro Hefe, denn die Asche der Torula enthält ~6% MgO . Den Zuckerabbau zeigt Tab. 1.



¹⁾ Vgl. Fink: „Neue Ergebnisse über den biologischen Wert des Hefeeiweißes und seine Steigerung“, diese Ztschr. 58, 34 [1945].