

Synthesen höherer aliphatischer Verbindungen

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

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

Fortsetzung aus Heft 2, S. 55

VII. Stickstoff-haltige Verbindungen

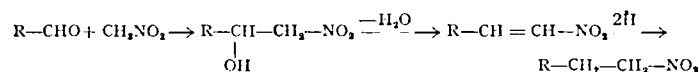
1. Nitro-Alkyle
2. Amine, Nitrile, Amide
3. Quartäre Ammonium-Salze
4. Alkyl-Harnstoffe und -Barbitursäuren
5. Höher-substituierte Heterocyclen

VII. Stickstoff-haltige Verbindungen

1. Nitroalkyle.

Ähnlich der Chlorierung und Sulfochlorierung ist auch die Nitrierung der Grenzkohlenwasserstoffe von erheblichem technischen Interesse. Die Nitroparaffine zeichnen sich durch große Reaktionsfähigkeit aus, wie sie zum einen durch die Aktivierung der einer NO_2 -Gruppe benachbarten H-Atome, zum anderen in den durch Reduktion der Nitro-Gruppe gegebenen Variationsmöglichkeiten sowie in der Oxydation sekundärer Nitroparaffine zu Ketonen und primärer zu Fettsäuren gegeben ist. Ch. Grundmann hat ein neues Verfahren zur Nitrierung von Paraffinen mitgeteilt, welches darin besteht, den Kohlenwasserstoff mit dampfförmiger Salpetersäure in fein verteilter Form bei 150–200° zusammenzubringen²²⁰). Dabei verteilt sich die Nitro-Gruppe, genau wie Chlor und SO_2Cl , statistisch über die gesamte Molekel. Asinger²²⁰) konnte den Beweis hierfür erbringen, indem er das Gemisch der Nitroparaffine mit Ozon in die entsprechenden Ketone überführte, diese zu den sekundären Alkoholen reduzierte, aus diesen durch Dehydratisierung mittels Stearinsäure ohne Verschiebung der Doppelbindung die Olefine gewann, die auf dem erprobten Wege¹⁵⁰) zu den Fettsäuren ozonisiert wurden²²¹). Die Oxydation der Nitroparaffine mit H_2O_2 in alkalischer Lösung, bei der 4 Mol H_2O_2 in Gegenwart von 2–3 Mol Alkali verbraucht werden, ergibt ebenfalls Ketone²²⁰). Wendet man einen Überschuß an H_2O_2 an, so läßt sich als Semicarbazon hauptsächlich Methyl-decylketon charakterisieren. Die Oxydation mit alkalischem H_2O_2 setzt also, wie Grundmann fand, bevorzugt an dem 2-Nitro-paraffin ein und verläuft demnach selektiv²²²). Diese Beobachtung steht in Einklang mit der von Asinger u. Eckoldt¹⁵²) festgestellten größeren Umsetzungsgeschwindigkeit des 2-Brom-hexadecans mit Cyclohexylamin (V, I).

Primäres Nitroparaffin entsteht nach dem Grundmannschen Verfahren nur in sehr geringer Menge. Um einheitliche in 1-Stellung nitrierte Paraffine zu gewinnen, kann man aliphatische Aldehyde mit Nitromethan kondensieren, und nach der H_2O -Abspaltung das entstandene Nitroolefin katalytisch hydrieren²²³):



Bringt man den Aldehyd mit Nitroäthan oder -propan zur Reaktion, so kommt die Nitro-Gruppe in 2- bzw. 3-Stellung²²³). Bei der Nitrierung des verzweigten Lävö-3-methyl-octans in flüssiger Phase wurde Lävö-3-nitro-3-methyl-octan erhalten²²⁴).

2. Amine, Nitrile, Amide

Außer der Reduktion der Nitro-Gruppe nach bekannten klassischen Vorschriften steht für die Synthese höherer Alkylamine noch eine Reihe anderer Verfahren zur Verfügung. Die Umsetzung von Halogenparaffinen mit Ammoniak, die bei niedermolekularen zu einem Gemisch von primären, sekundären, tertiären Aminen und quartären NH_4 -Salzen führt, kann bei höheren Halogenalkylen zu einheitlichen Reaktionsprodukten geleitet werden. Mit flüssigem NH_3 geben höhere Alkylbromide in befriedigender Ausbeute primäre Amine²²⁵). Von C_{20} ab versagt dieses Verfahren und ist durch den Abbau von Carbonsäuren mit Stickstoffwasserstoffsäure zu ersetzen²²⁶). Die entsprechenden Alkylchloride reagieren

VIII. Phosphor-haltige Verbindungen

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

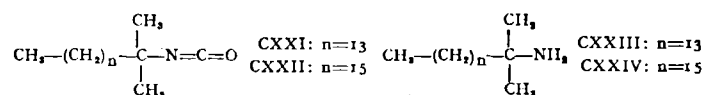
IX. Ungesättigte und gesättigte Kohlenwasserstoffe

mit flüssigem Ammoniak nicht. Bei Verdünnung des flüssigen NH_3 mit Alkohol nimmt die Ausbeute an primären Aminen aus Chloriden mit wachsender C-Kette zu, die Menge an tertiären gleichzeitig ab. Am leichtesten bilden sich unter diesen Bedingungen aus den Chloriden sekundäre Amine²²⁷). Westphal u. Jerchel gewannen in alkoholischer Lösung aus 1-Chlor-paraffin und tertiärem Amin quartäre NH_4 -Salze.

Eine ergiebige Synthese des im Sperma vorkommenden aliphatischen Triamins Spermidin wurde von v. Braun und Pinkernelle ausgearbeitet. Ausschlaggebend dabei war die Umsetzung von 1-Brom-3-phenoxy-propan mit flüss. NH_3 zu $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ und dessen Kondensation mit 6-Chlor-butylbenzamid zu $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$. Mit HBr geht dieses in $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{Br}$ über, welches mit flüss. NH_3 Spermidin, $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$ ergibt²²⁸).

In einigen Fällen ist die Gabrielsche Phthalimidkalium-Methode anderen Verfahren überlegen. Wagner-Jauregg u. Mitarb. erhielten aus Cetylchlorid nach Gabriel die bisher beste Ausbeute (70%) an Cetylamin²²⁹) nach der gleichen Methode auch Oleylamin. Auch aus höheren Alkoholen und NH_3 in der Dampfphase bei 300 bis 400° sollen an Al_2O_3 -Silicagel-Katalysatoren höhere Amine erhältlich sein²³⁰). Primäre verzweigte α -Aryl-n-alkyl-anilide können nach dem Leukertschen Verfahren aus Aryl-alkylketonen und Ammoniumformiat gewonnen werden²³¹) (s. VII, 3).

Heptadecylamin wurde durch Curtiuschen Abbau des Stearinsäurehydrazids dargestellt²³¹). Hofmannscher Abbau des α -Dimethyl-palmitin- bzw. -stearinsäure-amids ergab die Isocyanate CXXI und CXXII, die mit konz. HCl in das α -Dimethyl-pentadecylamin (CXXIII) bzw. α -Dimethyl-heptadecylamin (CXXIV) übergingen⁴⁵).



Auf ähnliche Weise wurde α -Dimethyl- γ -äthyl-heptylamin gewonnen^{45, 232}).

Höhere Nitrile können zu den Aminen hydriert werden, entweder mit Na und Alkohol in Toluol²³³) oder katalytisch mit Cu-Cr-Oxyd-Katalysatoren⁸⁹) oder Raney-Nickel²³⁴). Bei der katalytischen Reduktion der Nitrile bildet sich stets viel sekundäres Amin. Die Hydrierung höherer Säureamide mittels eines Cd-, Cu- und Zn-haltigen Katalysators bei mindestens 265° und 10 atü soll ein Gemisch von Mono- und Dialkylaminen ergeben²³⁵). Bei höherer Temperatur und unter Druck können auch die Fettsäureanilide zu Aminen reduziert werden²³⁶). Thioctarinsäureamid, R-CS-NH_2 , geht bei der Reduktion mit Na und Butanol in Octadecylamin über²¹²). Die höheren Amine geben charakteristische Thioharnstoff- oder Harnstoff-Derivate^{207, 234}).

Die Verätherung von Aminoäthanol mit höheren Alkylhalogeniden zu $\text{R-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ ist gut und fast quantitativ durchführbar, wenn man die Umsetzung der Alkali-Verbindungen der Oxyalkylamine mit den Halogeniden „stufenweise“, d. h. in

²²⁰) O. Westphal u. D. Jerchel, ebenda 73, 1002 [1940].

²²¹) J. v. Braun u. W. Pinkernelle, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1230 [1937].

²²²) Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold u. H. Rau, ebenda 74, 1372 [1941].

²²³) Pont de Nemours, Amer. Pat. 2078922 [1934]; Chem. Zbl. 1937 11, 857.

²²⁴) E. Ochiai u. M. Shimizu, J. pharm. Soc. Japan 58, 302 [1938]; Chem. Zbl. 1939 1, 3352.

²²⁵) S. a. C. Mentzer, Buu-Hoi u. P. Cagniant, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 10, 141 [1943]; 9, 813 [1943]; 10, 300 [1943]; Chem. Zbl. 1943 11, 1536.

²²⁶) Buck, Hjort, Ide u. de Beer, J. Amer. chem. Soc. 60, 461 [1938]; Chem. Zbl. 1938 1, 3473. — Armour & Co., Amer. Pat. 2122644 [1936]; Chem. Zbl. 1939 1, 2497.

²²⁷) Wm. L. Harber, Iowa State Coll. J. Sci. 15, 13 [1940]; Chem. Zbl. 1941 11, 1270.

²²⁸) Pont de Nemours, Amer. Pat. 2187745 [1934]; Chem. Zbl. 1940 11, 2681.

²²⁹) Sei-ichi Ueno u. Shin-ichiro Takase, J. Soc. chem. Ind. Japan, suppl. Bänd. 44, 29 B, 58 B [1941]; Chem. Zbl. 1942 1, 186, 1490.

²³⁰) M. Hussong, R. Hultenlocher, D. R. P. 689175 (1937, Zschimmer u. Schwarz, Dörlau); Franz. Pat. 832288 [1938]; Chem. Zbl. 1939 11, 2487.

²²⁰) Ch. Grundmann, diese Ztschr. 56, 159 [1943]; vgl. dazu Grundmann u. Asinger, ebenda 56, 323 [1943].

²²¹) F. Asinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 73 [1944].

²²²) Ch. Grundmann, ebenda 77, 82 [1944].

²²³) H. C. de Mauny, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 7, 133 [1940]; Chem. Zbl. 1940 11, 1132.

²²⁴) Ph. G. Stevens u. R. W. Schieffler, J. Amer. chem. Soc. 62, 2885 [1940]; Chem. Zbl. 1942 11, 1895.

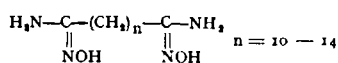
²²⁵) J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 983 [1937].

²²⁶) J. v. Braun u. R. Klar, ebenda 73, 1417 [1940].

kleinen Teilansätzen derart vornimmt, daß sich im Reaktionsmedium nie ein größerer Überschuß der einen oder anderen Ausgangskomponente befindet²³⁷). 1-Hexadecyl-maltosamin wurde aus Maltose und Cetylamin durch Druckhydrierung der 1-Hexadecylamino-1-oxy-maltose in Gegenwart eines Ni-Katalysators bei wenig erhöhter Temperatur dargestellt²³⁸).

Die Nitrile höherer Fettsäuren können aus Säureamiden durch H₂O-Entzug, z. B. mit Thionylchlorid oder P₂O₅ laboratoriums-mäßig gewonnen werden^{149, 60}). Nitrile fallen auch an, wenn man Fettsäuren oder ihre Ester mit NH₃ bei 300–400° über Wasser abspaltende Katalysatoren leitet²³⁹). Aus Oxysäuren entstehen hierbei ungesättigte Nitrile.

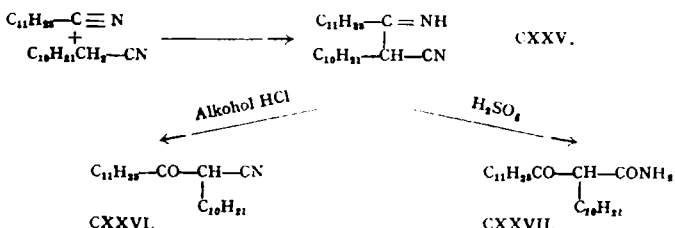
Beim Erhitzen von Dihydrochaulmoograsäurenitril mit Hydroxylamin lagert sich dieses an das Nitril unter Bildung von Dihydrochaulmoograsäureamidoxim, $\text{R}-\text{C}(\text{NOH})=\text{NH}_2$ an⁶⁰). Anlage- rung von NH₂OH an Dinitrile ergibt Diamidoxime:



Die Diamidoxime sind weniger basisch als die Diamidine, geben aber beständige Hydrochloride. Die Diamidoxime mit 12, 13 und 15 C-Atomen sind wenig schwächer wirksam bei mit Trypanos. equiperdum infizierten Mäusen als 1,11-Undecan-diamidin-chlorhydrat. Die trypanocide Wirkung der Diamidoxime verschwindet mit abnehmender Kettenlänge²⁴⁰).

α -Cyan-dihydrochaulmoograsäure entstand aus der α -Bromsäure und KCN; sie ist, wegen sterischer Hinderung, sehr schwer verseifbar⁶⁰).

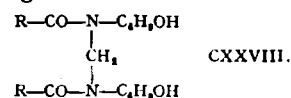
Durch Phenyläthyllithium-amid können 2 Molekeln Nitril aneinander gelagert werden, z. B. führt Dodecansäurenitril zu 2-n-Decyl-3-imino-myristinitril (CXXV). Bei der Hydrolyse mit alkoholischer HCl geht dieses β -Imino-nitril in das β -Ketonitril (CXXVI), mit H₂SO₄ in das entsprechende 3-Keto-myristamid (CXXVII) über²⁴¹).



Höhere Säureamide können aus Säuren oder Säurechloriden nach den bekannten Verfahren hergestellt werden. Über verzweigte Säureamide wurde Kap. I,2 berichtet. Durch Ammonolyse von Ölen bei 100° findet quantitative Zerlegung in Glycerin und Fettsäureamid statt²⁴²). Die höheren Säureamide weisen einen verhältnismäßig hohen Schmelzpunkt auf, der zumeist ziemlich unabhängig von der Kettenlänge ist, Stearamid F.=108,5–109°, Lauramid F.=110°.

Setzt man z. B. Laurinsäuremethylester mit Äthanolamin um, so erhält man β -Oxyäthyl-lauramid²⁴³). N-Substituierte Fettsäureamide, die vieler Abwandlungen fähig sind²⁴⁴), haben als Weichmacher, Emulgatoren, Netzmittel u. a. große technische Verwendung gefunden. Sie werden durch n-äthylenglykolische Kalilauge vollständig verseift. Darauf gründet sich ein Verfahren zur Bestimmung des Basenanteils in Fettsäureamiden (Amid-Zahl)²⁴⁵). Verbindungen der allgemeinen Formel CXXVIII, in welchen 2-(Oxyalkyl)-säureamide durch eine CH₂-Brücke verbunden sind, entstehen durch Kondensation einer Fettsäure mit Monoisobutanolamin bei 200° und anschließende Behandlung mit 33%iger

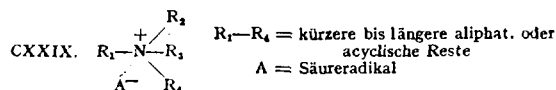
Formaldehyd-Lösung bei 120° im Autoklaven²⁴⁶).



Für chemotherapeutische Studien wurden auch einige Triaryl-methan-Farbstoffe mit Chaulmoograsäurechlorid N-acyliert²⁴⁷). Dichaulmoogroyl-fuchsin z. B. ist in H₂O und HCl völlig unlöslich, in Benzol dagegen löslich.

3. Quartäre Ammonium-Salze

Quartäre Ammonium-Salze vom Typus CXXIX, die im Gegensatz zu den natürlichen Seifen (R-COO⁻), Fettalkoholsulfonaten (R-OSO₃⁻) und Alkylsulfonsäuren (R-SO₃⁻) einen positiv aufgeladenen Alkyl-Rest besitzen und deshalb Invertseifen genannt wurden, sind gegen Laugen und Säuren sehr beständig und mit oberflächenaktiven und stark bakterientötenden Eigenschaften ausgestattet. Einige finden als geschätzte äußere Desinfektionsmittel praktische Anwendung (Zephirol u. a.).

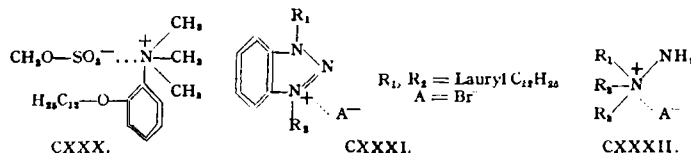


Lauryl-dimethyl-benzyl-ammoniumbromid vermag darüber hinaus Symplexe (Chloroplastin, Echinochromsymplex), manche Proteine, nicht aber Chromoproteide in ihre prosthetische Gruppe und den Träger zu spalten und führte bei der Einwirkung auf die Grünalge Chlamydomonas in manchen Fällen zu denselben Mutanten wie die Einwirkung von Röntgenstrahlen²⁴⁸). Auch Seifen, etwa leinölsaures Na, vermögen Proteid-Bindungen zu sprengen. Aus der Milch z. B. läßt sich nach Seifenzusatz ein größeres Quantum an Phosphorlipoiden und Cholesterin mit Äther ausschütteln, als dies ohne Seife möglich ist²⁴⁹). Bezüglich der interessanten Eigenschaften der Invertseifen sei auf die Zusammenfassung von O. Westphal u. D. Jerchel²⁵⁰) verwiesen. Hier mögen lediglich die Synthesen erörtert werden.

Quartäre Dialkyl-methyl-benzyl-ammoniumchloride entstehen als gut kristallisierte Verbindungen durch Addition von Benzylchlorid an Dialkyl-methyl-amin²⁵¹). Ein Schmelzpunktminimum zeigt die entsprechende Dihexyl-Verbindung, die Oberflächenaktivität erreicht in der Didodecyl-Verbindung ein Maximum.

Quartäre Ammonium-chloride und -rhodanide, deren lange Alkyl-Komponente in β -Stellung durch eine Ester-Gruppierung unterbrochen ist, stellten R. Voigt u. Th. Wagner-Jauregg für die therapeutische und pharmakologische Prüfung dar²⁵²), z. B. Dimethyl-[chaulmoogroyl-äthyl]-methyl-rhodanid (CXXIX, R₁ = CH_3 , R₂, R₃, R₄ = CH₃, A = -SCN). Das Hydnocarpyl-dimethyl-benzyl-ammonium-bromid zeigte bei Mäusen anticarcinogene Eigenschaften^{252, 253}).

Quartäre Methosulfate von Alkylamino-phenol-äthern, z. B. o- (oder p-) Trimethylammonium-phenoldodecyl-äther-methosulfat (CXXX)²⁵⁴), sind aus Dimethylaminophenoläthern und Dimethylsulfat, die quartären Methosulfate des 3,6- und 8-Oxy-chinolin-dodecyläthers²⁵⁵), deren wäßrige Lösungen blau bis violett fluorescieren, aus den entsprechenden Chinolinäthern und Dimethylsulfat erhältlich. Auch Benztriazol bildet mit langkettigen Halogenalkylen quartäre Salze, z. B. 1,3-Dilauryl-benz-triazolium-bromid²⁵⁶) (CXXXI) aus Benztriazol-Kalium und Dodecylbromid.



¹⁴⁹) Pont de Nemours, Amer. Pat. 2 181 929 [1937]; Chem. Zbl. 1940 II, 706.

²³⁷) W. Schmidt, O. Nicodemus, O. Wulff, D. R. P. 701 269 (1934, I. G.). — O. Nicodemus, O. Wulff, D. R. P. 609 996 (1932, I. G.). — I. G. Farbenindustrie, D. R. P.-Anm. 1 485 75 [1933].

²³⁸) I. D. Lamb u. A. C. White, J. chem. Soc. [London] 1939, 1253; Chem. Zbl. 1939 II, 3558.

²³⁹) M. R. McCorkle, Iowa State Coll. J. Sci. 14, 64 [1939]; Chem. Zbl. 1940 I, 3511.

²⁴⁰) A. I. Schattstein u. J. A. Israelwitsch, Chem. Zbl. 1939 II, 4127.

²⁴¹) R. Greenhalgh, Brit. Pat. 523 466 [1938]; Chem. Zbl. 1941 I, 3459.

²⁴²) S. z. B. W. Hentrich, E. Rosenhauer, W. Reuss, W. J. Kaiser, D. R. P. 710 480 (1933, Deutsche Hydrierwerke). — I. G. Farbenindustrie, D. R. P. 689 247 [1933]; D. R. P.-Anm. 1 56 128 [1934], 1 61 277 [1938].

²⁴³) S. Olsen, diese Ztschr. 56, 202 [1943].

²⁴⁴) Alframine Corp., Amer. Pat. 2 186 464 [1939]. Durch Sulfonierung mit 85%iger H₂SO₄ bei 45° werden diese Produkte wasserlöslich gemacht, Amer. Pat. 2 158 817 [1939]; Chem. Zbl. 1940 II, 842, 843.

²⁴⁵) Th. Wagner-Jauregg u. K. Reinemund, J. prakt. Chem. 150, 250 [1938].

²⁴⁶) R. Kuhn u. H.-J. Bielg, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 1080 [1940].

²⁴⁷) M. Macheboeuf u. J. Tayeau, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 133, 289 [1940] und frühere Arbeiten, cit. bei Fußnote 289.

²⁴⁸) Kolloid-Z. 101, 213 [1942].

²⁴⁹) R. Kuhn, D. Jerchel u. O. Westphal, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 1095 [1940].

²⁵⁰) Arb. staatl. Inst. exp. Therap. Forschungsinst. Chemotherap. Frankfurt a. M. 1940, Heft 39, S. 15.

²⁵¹) C. Dittmar, Z. Krebsforsch. 49, 519 [1939].

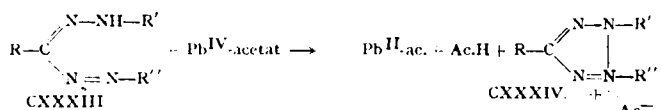
²⁵²) R. Kuhn u. D. Jerchel, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 1100 [1940]. — R. Kuhn, D. Jerchel u. O. Westphal, D. R. P. 744 028 (1940, I. O.); Chem. Zbl. 1944 I, 1306.

²⁵³) R. Kuhn u. O. Westphal, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 1105 [1940].

²⁵⁴) R. Kuhn u. O. Westphal, ebenda 73, 1109 [1940].

$$\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \rangle N-NH_2,$$

Wenn man Formazane(CXXXIII) dem dehydrierenden Ring-schluß mit Pb-Tetraacetat unterwirft, können glatt sehr reine Tetrazolium-Salze (CXXXIV) gewonnen werden²⁵⁹⁾. Durch Bakterien, gärende Hefe und keimende Samen werden diese wieder zu Formazanen reduziert²⁶⁰⁾.


$$\begin{array}{c}
 \text{R} \quad \text{R} \\
 | \quad | \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{R} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 | \quad | \\
 \text{R} \quad \text{R}
 \end{array}
 \text{Cu}
 \begin{array}{c}
 \text{R} \quad \text{R} \\
 | \quad | \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{C}-\text{R} \quad \text{C}-\text{R} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 | \quad | \\
 \text{R} \quad \text{R}
 \end{array}
 \quad \text{CXXXV}$$
$$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{-CO} \xrightarrow[\text{(180}^\circ\text{)}]{\text{HCOONH}_4} \text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{-CH-NH}_2 \xrightarrow{(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4} \text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{-CH-N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{SO}_3^-\text{OCH}_3$$
$$\begin{array}{c} \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}^- \\ | \\ \text{CXXXVII} \end{array}$$
$$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{---COO---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N}^+\text{---} \langle \text{Benzene Ring} \rangle \text{---Cl}^-$$
$$\text{C}_{11}\text{H}_{23}-\text{NH}-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$
$$\begin{array}{ccc} \text{COOC}_2\text{H}_5 & & \text{CO-NH} \\ | & & | \\ \text{R}-\text{C}-\text{CO} & \xrightarrow{\text{Harnstoff}} & \text{C} \\ | & & | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 & & \text{CO-NH} \\ & & | \\ & & \text{HO-CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$$
$$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{OCH}_3 \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2 \end{array} \rightarrow \text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{N}-\text{CH}_2 \\ \searrow \text{NH}-\text{CH}_2 \end{array} + \text{NH}_3 + \text{CH}_3\text{OH}$$
$$C_{11}H_{23}CONH-CH_2-CH_2-NHCO-C_{11}H_{23} + NH_2-CH_2-CH_2-NH_2 + 2HCl \rightarrow$$

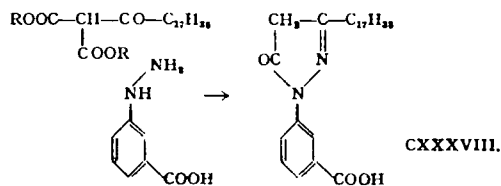
$$2 \begin{array}{c} \text{N}-CH_3 \\ \parallel \quad \diagup \\ C_{11}H_{23}-C \quad CH_3 \\ \diagdown \\ N-H \end{array} HCl + 2H_2O$$

²¹²⁾ I.G. Farbenindustrie, Franz. Pat. 671 362 [1929]; Chem. Zbl. 1930 I, 1368.

Analog sind aus Fettsäuren und 1,3-Diaminen höhere Tetrahydropyrimidine erhältlich²⁷⁴).

Langkettige 2-Alkyl-pyridine entstehen durch Kondensation von Alkylchloriden mit α -Picolin in Gegenwart von NaNH_2 bei 100°²⁷⁵). Es sind schwache Basen wachsartiger Konsistenz, deren Hydrochloride seifenähnliche Eigenschaften besitzen.

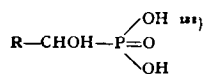
Kocht man Stearoyl-malonester (vgl. IV) mit Phenyl-hydrazin-3-carbonsäure in Benzol mit Essigsäure, zuletzt in Anwesenheit von HCl, so läßt sich 1-(3'-Carboxy-phenyl)-3-heptadecyl-pyrazolon (CXXXVIII) isolieren¹³⁶):



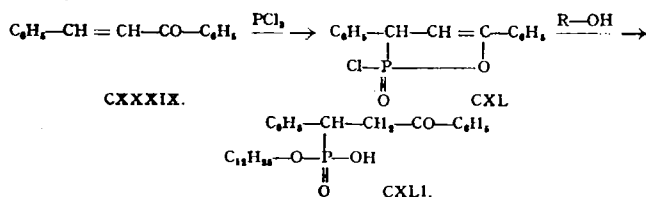
VIII. Phosphor-haltige Verbindungen

1. Phosphonsäuren.

Läßt man auf einen höheren Aldehyd PCl_3 einwirken, so erhält man ein Anlagerungsprodukt, welches durch Hydrolyse in eine α -Oxy-alkylphosphonsäure übergeht, z. B. Oxy-chaulmoogryl-phosphonsäure,



An das α,β -ungesättigte Keton Benzalacetophenon (CXXXIX) lagert sich PCl_3 unter Bildung des cyclischen Säurechlorides CXL, welches mit Dodecanol den Keto-phosphonsäureester CXLI bildet²⁷⁶):

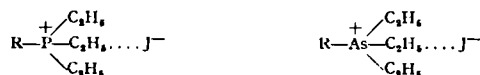


Die Einführung des langkettigen Restes reduziert die sauren Eigenschaften von CXLI stark, so daß dieses in Alkali nicht mehr löslich ist.

2. Phosphonium- und Arsonium-Salze.

Ersetzt man in Invertseifen (VII,3) das Zentralatom N durch P oder As, so gelangt man in die Reihe der den quartären Ammonium-Verbindungen analogen Phosphonium- (bzw. Arsonium-) Verbindungen. Diese verhalten sich nach einer Untersuchung von D. Jerchel²⁷⁷) in ihrer pharmakologischen Wirkung den Ammonium-Verbindungen ähnlich; die Wirkungsintensität vermindert sich allerdings von der Ammonium- über die Phosphonium- zu den Arsonium-Salzen. Dagegen steigt der Einfluß auf die Glykolyse von den höheren Ammonium-Verbindungen zu den Phosphonium- und Arsonium-Derivaten an.

Ihre Synthese gelingt gut aus Triäthyl-phosphin bzw. -arsin durch Erhitzen mit einem höheren Alkyljodid im Rohr²⁷⁷):

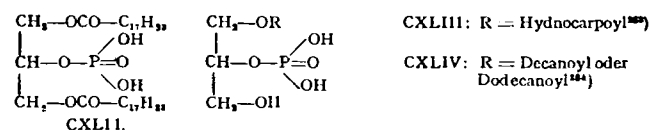


3. Phosphatidsäuren, Phosphatide.

Der Aufbau der physiologisch bedeutsamen Phosphatidsäuren, die in der Natur in Kohlblättern, Spinat und Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden, steht im unmittelbaren Zusammenhang mit der Synthese der Phosphatide. Die präparativen Möglichkeiten zur Erzeugung der verschiedenen Mono- und Diglyceride, welche in der Regel geeignete Ausgangsstoffe für die Ein-

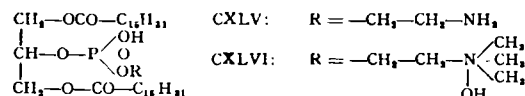
führung des Phosphors bilden, wurden Kap. III,2 besprochen. Für die Darstellung von ungesättigten Diglycerid-phosphorsäureestern (Phosphatidsäuren) hat sich ein Verfahren von Grün u. Memmen²⁷⁸) bewährt. Danach wird ein Glycerid in Pyridin mit POCl_3 behandelt und das entstandene Phosphorsäureester-dichlorid mit Wasser verkocht. Bei dem Versuch, α,β - oder α,γ -Diglyceride mit P_2O_5 zu phosphorylieren, erfolgt schon bei 80–85° eine Isomerisierung, weshalb dieses Verfahren für präparative Zwecke unbrauchbar ist²⁷⁹).

Die Synthese der Dichaulmoogryl- β -glycerinphosphorsäure (CXLII) haben Wagner-Jauregg u. Arnold beschrieben²⁸⁰). Ihr Na-Salz übt einen therapeutischen Einfluß auf die Rattenlepra aus und soll wirksamer und besser verträglich sein als andere wasserlösliche Chaulmoogra-Präparate²⁸¹). Einige von H. Arnold synthetisierte Phosphatidsäuren, vornehmlich die α -Acyl- β -glycerinphosphorsäuren CXLIII und CXLIV, haben sich als wirksame Hemmstoffe gegen Tuberkelkulturen erwiesen²⁸²). Auch bei experimenteller Meerschweinchen-Tuberkulose und an mit *Stephansky*-Bacillen infizierten Mäusen wurden günstige Heilungseffekte beobachtet^{284, 285}). Diese Monoacyl- β -glycerinphosphorsäuren entstehen durch Einwirkung der Fettsäurechloride auf wasserfreies β -glycerinphosphorsaures Natrium²⁸⁶) und können als saure Ba-Salze isoliert werden.



Dichaulmoogryl- β -glycerinphosphorsäure (CXLII) vereinigt sich mit Clupein zu einem wasserunlöslichen Clupein- β -dichaulphosphat, Monochaulmoogryl- β -glycerinphosphorsäure reagiert mit Pseudoglobulin aus Pferdeserum und Pferde-Serumalbumin unter Bildung entsprechender Chaulphosphatproteide²⁸⁷). Die Lyso-phosphatidsäuren Decanoyl- und Dodecanoyl- β -glycerinphosphorsäure (CXLIV), ebenso wie Dicholesteryl-pyrophosphorsäuredihydrat²⁸⁸), vereinigen sich mit Clupein zu Salzen sehr angenähert in stöchiometrischem Verhältnis²⁸⁹).

Um das Phosphatid Dipalmitoyl- β -kephalin (CXLV) künstlich herzustellen, hat J. Kabashima das Mono-Silber-Salz der aus β -Glycerinphosphorsäure und Palmitinsäurechlorid gewonnenen α,β -Dipalmitoyl- β -glycerinphosphorsäure mit β -Brom-äthylamin 6 h im Rohr auf 90° erhitzt. Mit dem Pikrat des Trimethyl- $[\beta$ -brom-äthyl]-amins bildete sich bei 130° Dipalmitoyl- α -lecithin (CXLVI)²⁹⁰). Umsetzung des Mono-Silber-Salzes der β,γ -Distearoyl- α -glycerinphosphorsäure und β -Brom-äthylamin-pikrat ergab Distearoyl- α -kephalin (CXLVII)²⁹¹). Dieses synthetische α -Kephalin hat denselben Schmelzpunkt wie ein aus Menschenhirn isoliertes Produkt (175°). Analog konnte γ -Palmitoyl-glycerin- α -phosphorsäure-cholinester (α -Lysolecithin, CXLVIII) erhalten werden²⁹²). Dieses Lysolecithin wurde aus poliertem Reis isoliert und entsteht bei der Einwirkung von Schlangengift oder Pankreatin auf Eigelblecithin.



²⁷⁴) D. R. P. 608074, vom 9. 7. 1932.

²⁷⁵) P. E. Verkade u. J. van der Lee, Proc., Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 40, 858 [1937]; Chem. Zbl. 1938 I, 3766.

²⁷⁶) Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1459 [1937].

²⁷⁷) Emerson, Anderson u. Leake, Chem. Zbl. 1936 I, 2972.

²⁷⁸) H. Arnold, R. Prigge, Th. Wagner-Jauregg, D. R. P. 719830 [1938].

²⁷⁹) H. Arnold, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1505 [1938].

²⁸⁰) H. Arnold, ebenda 74, 1736 [1941].

²⁸¹) Über Heilungsversuche am Menschen s. Th. Wagner-Jauregg, Z. ges. exp. Med. 113, 505 [1944].

²⁸²) Synthesen der α - und β -Glycerinphosphorsäure s. Obata, J. agric. chem. Soc. Japan 16, 30 [1940]; Chem. Zbl. 1940 I, 3093. — Über die Umwandlung von β - in α -Glycerinphosphorsäure mit H_2SO_4 s. M. C. Bailly, C. R. heb. Séances Acad. Sci. 206, 1902 [1938]; Chem. Zbl. 1939 I, 1162. — Lagert man an Epiphydridin konz. Phosphorsäure in der Kälte an, so entsteht in guter Ausbeute γ -Jod- α -glycerin-phosphorsäure, $\text{CH}_2\text{J}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, die für weitere Umsetzungen wertvoll ist, E. Eibedanz u. M. Depner, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 280, 227 [1942].

²⁸³) Th. Wagner-Jauregg u. H. Arnold, Biochem. Z. 299, 274 [1938].

²⁸⁴) Th. Wagner-Jauregg u. Th. Lennartz, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 178 [1942].

²⁸⁵) Th. Wagner-Jauregg u. E. Helmert, Biochem. Z. 315, 53 [1943].

²⁸⁶) Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 76 [1938].

²⁸⁷) J. Kabashima, ebenda 71, 1071 [1938].

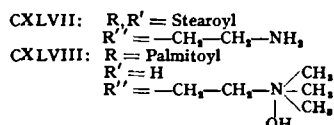
²⁸⁸) J. Kabashima, ebenda 71, 1073 [1938].

²⁸⁹) E. Waldmann, A. Chwala, D. R. P. 700371 [1937]; Chem. Zbl. 1941 I, 1757.

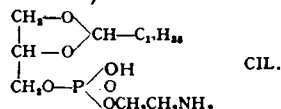
²⁹⁰) G. A. Knight u. B. D. Shaw, J. chem. Soc. [London] 1938, 682; Chem. Zbl. 1938 II, 1042.

²⁹¹) L. R. Drake u. C. S. Marvel, J. org. Chemistry 2, 387 [1937]; Chem. Zbl. 1938 II, 292.

²⁹²) Ber. dtsh. Chem. Ges. 76, 600 [1943].

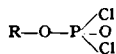


Nach *Bersin* u. *Feulgen* liegen in dem aus Pferdefleisch mit Alkohol extrahierten Lipoid-Gemisch cyclische Acetale des Glycerinphosphorsäure-colaminesters, sog. Plasmalogene, vor²⁹³). Das Stearalplasmalogen (CIL) konnte künstlich durch Phosphorylierung von Stearalglycerinacetal mit POCl_3 in Pyridin, Hydrolyse und Veresterung mit β -Bromcolamin-hydrobromid in Gegenwart von Ag_2CO_3 gewonnen werden²⁹⁴).

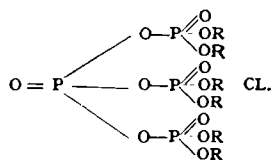


4. Phosphorsäureester.

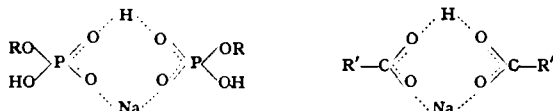
In diesem Abschnitt sollen nur die einfachen Phosphorsäureester höherer Alkohol betrachtet werden. Ihre Synthese gelingt in einigen Fällen durch Umsetzung solcher Alkohole mit POCl_3 ohne Pyridin im Vakuum bei Zimmertemperatur und anschließende Hydrolyse des Phosphorsäureester-dichlorids



mit Lauge²⁹⁵). Nach A. Grün ergibt die Veresterung in Anwesenheit von Pyridin ein Gemisch von primärem Phosphat und schwer abtrennbaren Stoffen, vor allem Alkylchloriden. Ein ähnliches, schwer trennbares Gemisch durch Neben- und Folgereaktionen entsteht bei der Veresterung von primären Alkoholen durch P_2O_5 und äquimolare Mengen H_2O . Behandelt man neutrale höhere Phosphorsäureester mit Phosphoroxyhalogeniden bei 130–150°, so bekommt man Hexaester der Tetraphosphorsäure (CL)²⁹⁶). Polyphosphorsäureester dienen als Weichmacher und Schmiermittel



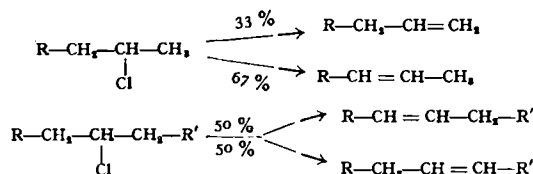
Der durch Phosphorylierung von Chaulmoogrylalkohol mit P_2O_5 gewonnene Ester soll in vitro und in vivo gegen säurefeste Erreger baktericid wirken und verhältnismäßig atoxisch sein²⁹⁷). *H. Arnold* stellte den Chaulmoogrylphosphorsäureester mit $POCl_3$ dar²⁹⁸); seine therapeutische Wirkung auf tuberkulöse Meer-schweinchen war allerdings nur sehr gering²⁹⁹). Gibt man zu 1 Mol Cetylalkohol $1\frac{1}{2}$ Mol $POCl_3$ bei Zimmer-temperatur und versetzt das primäre Reaktionsprodukt mit Na-Lauge, so läßt sich nach Umkristallisation aus Eisessig ein Natrium-Salz der Dicetyl-diphosphorsäure isolieren, in welchem 2 P auf 1 Na entfallen³⁰⁰). Dieser chemische Nachweis der Existenz eines Diphosphorsäureesters beruht auf meiner Beobachtung²⁸⁸), daß aus dem Natrium-Salz des aus Cholesterin und $POCl_3$ erhaltenen Esters durch Umlösen in Eisessig ein Salz entsteht, welches in seiner analytischen Zusammensetzung je P nur $\frac{1}{2}$ Atom Na enthält; sonach ist dieser Cholesterinester als ein symmetrischer Di-cholesteryldiphosphorsäureester anzusehen. Diese übersauren Salze von Phosphorsäureestern, mit welchen man die übersauren Salze höherer Fettsäuren vergleichen kann, wurden von *Wagner-Jauregg*³⁰⁰) jüngst nicht mehr als Pyrophosphorsäureester, sondern als dimere, durch Wasserstoff-Brücken verknüpfte Phosphorsäure-ester geschrieben, weil diese Formulierung dem Assoziationsver-mögen dieser Ester besser gerecht wird:



IX. Ungesättigte und gesättigte Kohlenwasserstoffe

Für die Synthese ungesättigter höherer aliphatischer Kohlenwasserstoffe bedient man sich hauptsächlich der Dechlorierung von Alkylchloriden und der Dehydratisierung von Alkoholen. Die gebräuchlichen Verfahren zur Abspaltung von Halogenwasserstoff wie die Behandlung mit KOH, organischen Basen oder die thermische Dehalogenierung, bringen gleichzeitig eine Isomerisierung durch Verschiebung der Doppelbindung mit sich. Bewirkt man z. B. die Dechlorierung aber mit Silberstearat oder -palmitat in versilberten oder verbleiten Autoklaven bei 200–250°, so findet die HCl-Abspaltung, wie *F. Asinger* fand, ohne merkliche Verschiebung der Doppelbindung statt³⁰¹. Dabei entstehen wohl die betreffenden Stearin- bzw. Palmitinsäureester. Die thermische Spaltung von Hexadecylpalmitat bei 320° in Palmitinsäure und Hexadecen-(1) ist seit langem bekannt³⁰².

Asinger konnte nachweisen, daß die Dechlorierung eines Alkyl-2-chlorids so verläuft, daß nur $\frac{1}{3}$ Alken-(1), aber $\frac{2}{3}$ Alken-(2) entsteht, während der Entzug von HCl aus weiter innerständigen Chloriden je 50% des einen und des anderen Alkens liefert³⁰³:



Durch Kupplung eines höheren Alkyl-Mg-bromids (oder -chlorids) mit Allylbromid (oder -chlorid) soll nach *Suida*³⁰⁴ reines Alken-(1) herstellbar sein, da der Autor die Möglichkeit einer Verschiebung der Doppelbindung unter den Versuchsbedingungen der *Grignard*-Synthese nicht für gegeben erachtet. Durch eine Arbeit von *Asinger*³⁰⁵, der nachwies, daß wasserfreies $MgBr_2$ auf höhere endständige Olefine isomerisierend wirkt, wird die absolute Reinheit der nach *Suida* gewonnenen Produkte allerdings in Frage gestellt.

Asinger hat auch die katalytische Dechlorierung und Dehydratisierung, die mit Doppelbindungsisomerisierungen verbunden sind, näher untersucht⁽³⁰⁶⁾. Die Dechlorierung mit reinem Al_2O_3 lieferte alle theoretisch möglichen isomeren Olefine in äquimolarem Verhältnis; nur das Alken-(1) war in geringerer Menge vorhanden. *Asinger* stellt sich den Ablauf dieser Gleichgewichts-Isomerisierung so vor, daß nach Abspaltung von 1 HCl an die entstandenen isomeren Olefine (mit benachbarter Lage der Doppelbindung) eine Wiederanlagerung von HCl in 2 Richtungen erfolgt, wodurch 2 vom Ausgangsprodukt verschiedene, isomere Chloride entstehen. An diesen wiederholt sich die HCl-Abspaltung und -Anlagerung usw. Durch eine alternierende Anlagerung und Abspaltung von H_2SO_4 an Dodecen-(1) erklärte auch *Baumgarten* die Wanderung der Doppelbindung nach der Molekelmitte (vgl. VI.1.).

Die thermische Dechlorierung, bei welcher ein die HCl-Abspaltung und -Anlagerung begünstigender Katalysator fehlt, verläuft tatsächlich mit weit geringerer Verschiebung der Doppelbindung; im wesentlichen wandert sie nach Kohlenstoff 2 und 3. Hiermit vergleichbar verläuft die katalytische Dehydratisierung mit Al_2O_3 . Bei ihr sind zwar alle theoretisch möglichen Isomeren vorhanden, aber die Doppelbindung verschiebt sich nach der Mitte der Molekel in immer geringerem Ausmaß.

In der Literatur ist noch eine Reihe anderer Methoden zur Herstellung ungesättigter höherer Kohlenwasserstoffe angegeben worden, die aber zumeist nicht näher untersucht sind, wieweit sie einheitliche Produkte ergeben.

Durch Hydrolyse von Oleyl-MgBr mit verd. HCl ist cis-9-Octadecen erhältlich³⁰⁷⁾. Aus Octylchlorid und Brombenzol wurde mit Natrium in Äther bei 0° reines Octylbenzol gewonnen³⁰⁸⁾. Die Hydrierung höherer Alkohole mit Raney-Ni bei erhöhter Temperatur und Druck führt nicht zu den entsprechenden, sondern zu

¹⁹³) Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 260, 218 [1939].

¹¹⁴⁾ Th. Bersin, H. G. Moldtmann, H. Nafziger, B. Marchand, W. Leopold, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 269, 241 [1941].

¹⁰⁰⁾ *I.G. Farbenindustrie*, Franz. Pat. 858 287 [1939]; Chem. Zbl. 1941 I, 2321.

¹⁰⁷⁾ O. Stefanovic, Jug. Pat. 12733 [1936]; Chem. Zbl. 1937 I, 2637.
¹⁰⁸⁾ Privatmitteilung von H. Arnold.

Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold, E. Helmert, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. 124, 319 [1942].

¹⁰⁰⁾ Th. Wagner-Jauregg u. A. Wildermuth, Ber. dtsch. Chem. Ges. 77, 20 [1944]. S. auch H. N. Christensen, J. biol. Chemistry 135, 399 [1940]; Chem. Zbl. 1941, I. 1665.

²⁰¹⁾ Ebenda 75, 660 [1942].

²⁰²⁾ *Krafft*, ebenda 16, 3123 [1883].

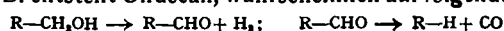
²⁰²) Ebenda 75, 664 [1942].²⁰⁴⁾ H. Suida u. F. Drahowzahl, ebenda 75, 991 [1942].²⁰³⁾ Ebenda 75, 1260 [1942].

*) Ebenda 75, 1247 [1942].

*) *F. F. Deatherage u. H. S. Olcott*, J. Amer. chem. Soc. **61**, 630 [1939]; Chem. Zbl. **1939** II, 369.

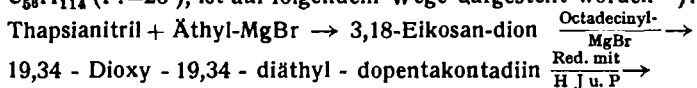
^{30a)} H. J. Watermann, J. J. Leendertse u. D. W. van Krevelen, J. Ind. Petrol 25, 801 [1939]; Chem. Zbl. 1940 II, 613.

den um 1 C-Atom ärmeren Kohlenwasserstoffen³⁰⁹). Aus Dodecanol z. B. entsteht Undecan, wahrscheinlich auf folgendem Wege:



Auch die Behandlung von Stearinsäure mit Se bei 320° bewirkt nicht eine Dehydrierung zu Öl- oder Elaidinsäure, sondern es entstehen dabei 50% Heptadecan³¹⁰).

Heptakosan, C₂₇H₅₆ (F.=59°) konnte *Wagner-Jauregg* im menschlichen Sperma nachweisen³¹¹). 19,34-Diäthyl-dopentakontan, C₅₀H₁₁₄ (F.=26°), ist auf folgendem Wege dargestellt worden³¹²):



19,34-Diäthyl-dopentakontan. Nach anderen Methoden ist noch eine Anzahl von Kohlenwasserstoffen mit mehr als 30 C-Atomen dargestellt worden³¹³).

Aliphatische Verbindungen, die in der Literatur als chemisch rein bezeichnet sind, zeigen oft erhebliche Unterschiede in ihren physikalischen Eigenschaften. Diese Abweichungen sind meist auf geringe, auf chemischem Wege nicht mehr faßbare Verunreinigungen zurückzuführen. A. W. Schmidt u. Mitarb. haben zur Kontrolle der Literaturangaben auf ihre Richtigkeit die Dichten, Brechungsindices, Siede- und Schmelzpunkte und Viscositäts-Temperaturabhängigkeit von Verbindungen homologer Reihen in Kurven zusammengefaßt³¹⁴). Neue Messungen, die sich nicht auf diesen Kurven unterbringen lassen, weisen demgemäß auf ungenü-

gend reine Stoffe hin. Liegt die Kurve für eine homologe Reihe einmal fest, so gestattet das Gesetz der homologen Reihe auch mit befriedigender Wahrscheinlichkeit Voraussagen über die physikalischen Konstanten noch unbekannter Stoffe.

In den gebräuchlichen Konstanten wie Dichte und Brechungsindex zeigen manche homologen höheren Kohlenwasserstoffe keine wesentlichen Unterschiede. Hier ist es ein Verdienst von A. W. Schmidt, gezeigt zu haben, daß in solchen Fällen schon kleine Konstitutionsänderungen an ihrem Viscositäts-Temperatur-Verhalten erkannt werden können, da dieses bereits auf geringe Abweichungen empfindlich reagiert³¹⁵).

Die höheren aliphatischen Verbindungen werden zukünftig weiter verfolgt und nach Darstellung und Eigenschaften systematisch erfaßt, ihre Zusammenstellung wird weiter ausgebaut.

Eingeg. 21. August 1944. [A. 3]

- ³⁰⁹) H. Gault, L. Palfray u. P. T. Hsu, *Chim. et Ind.* 45, 126 [1941]; *Chem. Zbl.* 1942 I, 988.
³¹⁰) S. H. Bertram, *Chem. Weekbl.* 33, 457 [1936]; *Chem. Zbl.* 1936 II, 1894. Vgl. hierzu Fußnote 27.
³¹¹) Th. Wagner-Jauregg, *Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem.* 269, 56 [1941].
³¹²) K. H. Meyer u. P. Streuli, *Helv. chim. Acta* 20, 1179 [1937]; *Chem. Zbl.* 1938 I, 3611.
³¹³) Vgl. H. J. Backer u. J. Strating, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 59, 933 [1940]; *Chem. Zbl.* 1940 II, 3322.
³¹⁴) Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1399 [1942] und frühere Arbeiten. — S. a. R. M. Deansly u. L. T. Carleton, *J. physik. Chem.* 45, 1104 [1941]; *Chem. Zbl.* 1942 II, 1866; s. ferner Schmelzpunktskurven von Estern der Dioxystearinsäure aus Ricinusöl, S. Ishikawa u. E. Kuroda, *Sci. Rep. Tokyo Bunrika Dalgaku, Sect. A* 3, 265 [1939]; *Chem. Zbl.* 1940 II, 1848 (Orig. deutsch).
³¹⁵) A. W. Schmidt u. A. Grosser, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 75, 826, 829 [1942].

Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfon-Verbindungen (Auszug)

Von Dr. F. MIETZSCH, Wuppertal-Elberfeld

Vor etwa 15 Jahren wurde im Elberfelder Werk der I.G. Farbenindustrie A.-G. die erste chemotherapeutisch hochwirksame Sulfonamid-Verbindung zur tierexperimentellen Untersuchung gegeben; vor 12 Jahren kam das Prontosil in den Handel. Selten hat wohl ein pharmazeutisches Teilgebiet soviel wissenschaftliches und wirtschaftliches Interesse erregt, wie das Gebiet der therapeutisch verwendbaren Sulfon(amid)-Verbindungen. Da der einfachste wirksame Vertreter der Reihe, das 4-Aminobenzolsulfonamid, als chemischer Stoff bereits bekannt war, konnte es nicht mehr umfassend patentrechtlich geschützt werden. Infolgedessen haben chemische Laboratorien in der ganzen Welt sich mit den Sulfonamiden beschäftigt und dabei ihre Spezialerfahrungen zur Abwandlung des 4-Aminobenzolsulfonamids angewendet. Einen Querschnitt durch die Ergebnisse dieser vielfältigen Forschungen zu ziehen, ist das Ziel der ausführlichen Abhandlung, die als Beiheft zu dieser Zeitschrift erschien¹⁾.

Die therapeutische Anwendung der Sulfonamide ist in ihrer neueren Entwicklung durchaus ein Kriegskind. Darin sind auch die Schwierigkeiten begründet, die sich einer rein wissenschaftlichen Betrachtung dieses Gebietes entgegenstellen. Durch den vielfach unterbrochenen geistigen Austausch und durch die schwierige Beschaffbarkeit von ausländischer Literatur und Patentschriften ist es gerade auf dem Sulfonamid-Gebiete vorgekommen, daß vieles an verschiedenen Stellen mehrfach gemacht worden ist. Chemisch gleiche Verbindungen sind unter den verschiedensten Handelsnamen in den verschiedenen Ländern herausgekommen; durch geringe chemische Variationen sind ähnliche Produkte entstanden, die die Übersichtlichkeit weiter erschweren. Schließlich lassen die meisten Veröffentlichungen, und zwar nicht nur die Patentschriften, sondern auch die wissenschaftlichen Arbeiten, die aber letzten Endes auch nur mit dem Ziel praktischer Auswertung unternommen wurden, Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirkung nicht immer klar erkennen. Meist wird erst durch die sich anschließenden klinischen Arbeiten deutlich, bei welchen speziellen bakteriellen Infektionen die Spitzenleistungen der

einzelnen Präparate liegen; denn wie für andere Medikamente gilt auch für die Sulfonamide, daß man trotz aller „Polyvalenz“, die man bei einzelnen Vertretern vorfindet, nicht auf ein optimales Allheilmittel gegen alle vorkommenden bakteriellen Infektionen rechnen darf, sondern immer die Spitzenleistung einzelner Vertreter praktisch ausnutzen wird.

In der Arbeit wurde Wert darauf gelegt, ausführliche Literaturhinweise unter Einbeziehung des gesamten ausländischen Schrifttums und unter Hervorhebung der Erstveröffentlichungen zu geben. Alle irgendwie bedeutenderen Handelsnamen wurden aufgeführt. Die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirkung und die besonderen Leistungen der einzelnen Stoffe gegen einzelne Infektionen wurden herausgestellt. Die Anordnung des Stoffes ist innerhalb der einzelnen Verbindungsgruppen systematisch. Dadurch ist bedingt, daß die Darstellung nicht immer ganz in der Reihenfolge der geschichtlichen Entwicklung bleibt; es wird aber so ein besserer systematischer Überblick gewonnen.

Die Arbeit beginnt mit der Behandlung der sulfonamidhaltigen Azo-Verbindungen, die zur Erschließung des ganzen Gebietes geführt haben.

Sodann werden die Substitutionsprodukte des 4-Aminobenzolsulfonamids abgehandelt, und zwar zuerst die durch Veränderung der aromatischen Amino-Gruppe entstehenden sogenannten N⁴-Derivate.

Daran schließen sich die durch Veränderung der Sulfonamid-Gruppe gebildeten sog. N¹-Abkömmlinge, die späterhin ihre überragende Bedeutung erlangten. Größere Unterkapitel dieses Abschnittes sind die Aryl-, Heteroaryl- und Acyl-Derivate.

Es folgen die Verbindungen mit aliphatisch gebundener Amino-Gruppe, die besonders bei Anaerobierinfektionen Wirkung zeigen, und die gemischt aliphatisch-aromatischen und rein aromatischen Sulfone.

Den Abschluß bildet ein kurzes Kapitel über den chemischen Nachweis in den Ausscheidungen und über den chemischen Wirkungsmechanismus der Sulfonamide.

Eingeg. 21. 1. 1944. [A. 13].

¹⁾ Die ausführliche Arbeit erschien als Beiheft (Nr. 54) dieser Zeitschrift. Umfang 19 Seiten mit 16 Tabellen. Preis 3 20 RM. Verlag Chemie, GmbH., Heidelberg, Lutherstr. 59.