

# 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. Höhersubstituierte Heterocyclen

## VIII. Phosphor-haltige Verbindungen

1. Phosphonsäuren
2. Phosphonium- und Arsonium-Salze
3. Phosphatsäuren, Phosphate
4. Phosphorsäureester

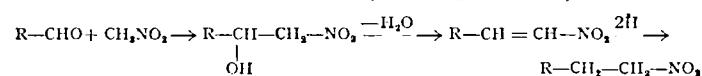
## IX. Ungesättigte und gesättigte Kohlenwasserstoffe

### 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  $\text{NO}_2$ -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° zusammenzubringen<sup>220</sup>). Dabei verteilt sich die Nitro-Gruppe, genau wie Chlor und  $\text{SO}_2\text{Cl}$ , statistisch über die gesamte Molekel. Asinger<sup>220</sup>) 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 Stearinäure ohne Verschiebung der Doppelbindung die Olefine gewann, die auf dem erprobten Wege<sup>150</sup>) zu den Fettsäuren ozonisiert wurden<sup>221</sup>). Die Oxydation der Nitroparaffine mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in alkalischer Lösung, bei der 4 Mol  $\text{H}_2\text{O}_2$  in Gegenwart von 2—3 Mol Alkali verbraucht werden, ergibt ebenfalls Ketone<sup>220</sup>). Wendet man einen Unterschluß an  $\text{H}_2\text{O}_2$  an, so läßt sich als Semicarbazone hauptsächlich Methyl-decyketon charakterisieren. Die Oxydation mit alkalischem  $\text{H}_2\text{O}_2$  setzt also, wie Grundmann fand, bevorzugt an dem 2-Nitro-paraffin ein und verläuft demnach selektiv<sup>222</sup>). Diese Beobachtung steht in Einklang mit der von Asinger u. Eckold<sup>152</sup>) 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  $\text{H}_2\text{O}$ -Abspaltung das entstandene Nitroolefin katalytisch hydrieren<sup>223</sup>):



Bringt man den Aldehyd mit Nitroäthan oder -propan zur Reaktion, so kommt die Nitro-Gruppe in 2- bzw. 3-Stellung<sup>223</sup>). Bei der Nitrierung des verzweigten Lävo-3-methyl-octans in flüssiger Phase wurde Lävo-3-nitro-3-methyl-octan erhalten<sup>224</sup>).

#### 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  $\text{NH}_4$ -Salzen führt, kann bei höheren Halogenalkylen zu einheitlichen Reaktionsprodukten geleitet werden. Mit flüssigem  $\text{NH}_3$  geben höhere Alkylbromide in befriedigender Ausbeute primäre Amine<sup>225</sup>). Von  $\text{C}_{20}$  ab versagt dieses Verfahren und ist durch den Abbau von Carbonsäuren mit Stickstoffwasserstoffsäure zu ersetzen<sup>226</sup>). Die entsprechenden Alkylchloride reagieren

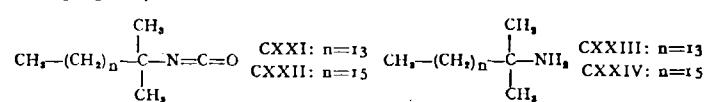
<sup>220</sup>) Ch. Grundmann, diese Ztschr. 56, 159 [1943]; vgl. dazu Grundmann u. Asinger, ebenda 56, 323 [1943].  
<sup>221</sup>) F. Asinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 73 [1944].  
<sup>222</sup>) Ch. Grundmann, ebenda 77, 82 [1944].  
<sup>223</sup>) H. C. de Mauny, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 7, 133 [1940]; Chem. Zbl. 1940 II, 1132.  
<sup>224</sup>) Ph. G. Stevens u. R. W. Schießler, J. Amer. chem. Soc. 62, 2885 [1940]; Chem. Zbl. 1942 II, 1895.  
<sup>225</sup>) J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 983 [1937].  
<sup>226</sup>) J. v. Braun u. R. Klar, ebenda 73, 1417 [1940].

mit flüssigem Ammoniak nicht. Bei Verdünnung des flüssigen  $\text{NH}_3$  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 Amine<sup>227</sup>). Westphal u. Jerchel gewannen in alkoholischer Lösung aus 1-Chlor-paraffin und tertiärem Amin quartäre  $\text{NH}_4$ -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.  $\text{NH}_3$  zu  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$  und dessen Kondensation mit 6-Chlor-butylbenzimid zu  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NHI}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ . 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.  $\text{NH}_3$  Spermidin,  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{NHI}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$  ergibt<sup>228</sup>).

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 Cetylamin<sup>229</sup>) nach der gleichen Methode auch Oleylamin. Auch aus höheren Alkoholen und  $\text{NH}_3$  in der Dampfphase bei 300 bis 400° sollen an  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Silicagel-Katalysatoren höhere Amine erhältlich sein<sup>230</sup>). Primäre verzweigte  $\alpha$ -Aryl-n-alkyl-amine können nach dem Leukertschen Verfahren aus Aryl-alkylketonen und Ammoniumformiat gewonnen werden<sup>232</sup>) (s. VII, 3).

Heptadecylamin wurde durch Curtiuschen Abbau des Stearinäurehydrazids dargestellt<sup>231</sup>). Hofmannscher Abbau des  $\alpha$ -Dimethyl-palmitin- bzw.-stearinsäure-amids ergab die Isocyanate CXXI und CXXII, die mit konz. HCl in das  $\alpha$ -Dimethyl-pentadecylamin (CXXIII) bzw.  $\alpha$ -Dimethyl-heptadecylamin (CXXIV) übergingen<sup>45</sup>.



Auf ähnliche Weise wurde  $\alpha$ -Dimethyl- $\gamma$ -äthyl-heptylamin gewonnen<sup>45, 232</sup>).

Höhere Nitrile können zu den Aminen hydriert werden, entweder mit Na und Alkohol in Toluol<sup>233</sup>) oder katalytisch mit Cu-Cr-Oxyd-Katalysatoren<sup>230</sup>) oder Raney-Nickel<sup>234</sup>). 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 ergeben<sup>235</sup>). Bei höherer Temperatur und unter Druck können auch die Fettsäure-anilide zu Aminen reduziert werden<sup>236</sup>). Thiomearinsäureamid,  $\text{R}-\text{CS}-\text{NH}_2$ , geht bei der Reduktion mit Na und Butanol in Octadecylamin über<sup>212</sup>). Die höheren Amine geben charakteristische Thioharnstoff- oder Harnstoff-Derivate<sup>237, 238</sup>).

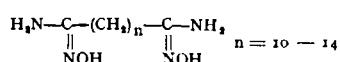
Die Verätherung von Aminoäthanol mit höheren Alkylhalogeniden zu  $\text{R}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  ist gut und fast quantitativ durchführbar, wenn man die Umsetzung der Alkali-Verbindungen der Oxyalkylamine mit den Halogeniden „stufenweise“, d. h. in

<sup>227</sup>) O. Westphal u. D. Jerchel, ebenda 73, 1002 [1940].  
<sup>228</sup>) J. v. Braun u. W. Pinkernelle, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1230 [1937].  
<sup>229</sup>) Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold u. H. Rauen, ebenda 74, 1372 [1941].  
<sup>230</sup>) Pont de Nemours, Amer. Pat. 2078922 [1934]; Chem. Zbl. 1937 II, 857.  
<sup>231</sup>) E. Ochiai u. M. Shimizu, J. pharmac. Soc. Japan 58, 302 [1938]; Chem. Zbl. 1939 I, 3352.  
<sup>232</sup>) 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 II, 1536.  
<sup>233</sup>) Buck, Hjort, Ide u. de Beer, J. Amer. chem. Soc. 60, 461 [1938]; Chem. Zbl. 1938 I, 3473. — Armour & Co., Amer. Pat. 2122644 [1936]; Chem. Zbl. 1939 I, 2497.  
<sup>234</sup>) Wm. I. Harber, Iowa State Coll. J. Sci. 15, 13 [1940]; Chem. Zbl. 1941 II, 1270.  
<sup>235</sup>) Pont de Nemours, Amer. Pat. 2187745 [1934]; Chem. Zbl. 1940 II, 2681.  
<sup>236</sup>) Sei-ichi Ueno u. Shin-ichiro Takase, J. Soc. chem. Ind. Japan, suppl. Bind. 44, 29 B, 58 B [1941]; Chem. Zbl. 1942 I, 186, 1490.  
<sup>237</sup>) M. Hussong, R. Huttertochter, D. R. P. 689175 (1937), Zschimmer u. Schwarz, Döllau; Franz, Pat. 832288 [1938]; Chem. Zbl. 1939 II, 2487.

kleinen Teilansätzen derart vornimmt, daß sich im Reaktionsmedium nie ein größerer Überschuß der einen oder anderen Ausgangskomponente befindet<sup>237</sup>). 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 dargestellt<sup>238</sup>).

Die Nitrile höherer Fettsäuren können aus Säureamiden durch  $H_2O$ -Entzug, z. B. mit Thionylchlorid oder  $P_2O_5$  laboratoriumsmäßig gewonnen werden<sup>149, 60</sup>). Nitrile fallen auch an, wenn man Fettsäuren oder ihre Ester mit  $NH_3$  bei 300–400° über Wasser abspaltende Katalysatoren leitet<sup>239</sup>). Aus Oxysäuren entstehen hierbei ungesättigte Nitrile.

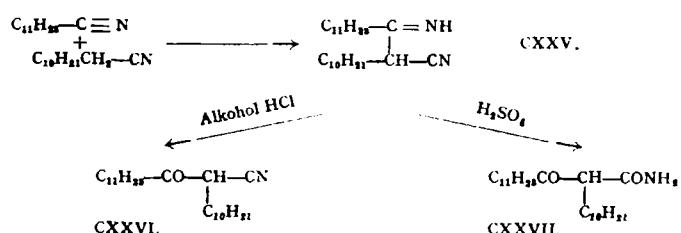
Beim Erhitzen von Dihydrochaulmoograsäurenitril mit Hydroxylamin lagert sich dieses an das Nitril unter Bildung von Dihydrochaulmoograsäureamidoxim,  $R-C(=NOH)-NH_2$  an<sup>60</sup>). Anlagerung von  $NH_2OH$  an Dinitrile ergibt Diamidoxime:



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 Kettenlänge<sup>240</sup>).

$\alpha$ -Cyan-dihydrochaulmoograsäure entstand aus der  $\alpha$ -Bromsäure und KCN; sie ist, wegen sterischer Hinderung, sehr schwer verseifbar<sup>60</sup>.

Durch Phenylläthyllithium-amid können 2 Moleküle Nitril aneinandergelagert werden, z. B. führt Dodecansäurenitril zu 2-n-Decyl-3-imino-myristinitrill (CXXV). Bei der Hydrolyse mit alkoholischer HCl geht dieses  $\beta$ -Imino-nitril in das  $\beta$ -Ketonitril (CXXVI), mit  $H_2SO_4$  in das entsprechende 3-Keto-myristamid (CXXVII) über<sup>241</sup>.



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 Zersetzung in Glycerin und Fettsäureamid statt<sup>242</sup>). 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  $\beta$ -Oxyäthyl-lauramid<sup>243</sup>). N-Substituierte Fettsäureamide, die vieler Abwandlungen fähig sind<sup>244</sup>), 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)<sup>245</sup>). Verbindungen der allgemeinen Formel CXXVIII, in welchen 2-(Oxalkyl)-säureamide durch eine  $CH_2$ -Brücke verbunden sind, entstehen durch Kondensation einer Fettsäure mit Monoisobutanolamin bei 200° und anschließende Behandlung mit 33%iger

<sup>237)</sup> Pont de Nemours, Amer. Pat. 2181929 [1937]; Chem. Zbl. 1940 II, 706.

<sup>238)</sup> W. Schmidt, O. Nicodemus, O. Wulff, D. R. P. 701269 (1934, I. G.). — O. Nicodemus, O. Wulff, D. R. P. 609996 (1932, I. G.). — I. G. Farbenindustrie, D. R. P.-Anm. I 48575 [1933].

<sup>239)</sup> J. D. Lamb u. A. C. White, J. chem. Soc. [London] 1939, 1253; Chem. Zbl. 1939 II, 3558.

<sup>240)</sup> M. R. Mc Corkle, Iowa State Coll. J. Sci. 14, 64 [1939]; Chem. Zbl. 1940 I, 3511.

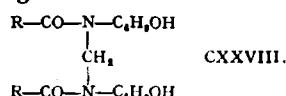
<sup>241)</sup> A. J. Schattenstein u. J. A. Israilewitsch, Chem. Zbl. 1939 II, 4127.

<sup>242)</sup> R. Greenhalgh, Brit. Pat. 523466 [1938]; Chem. Zbl. 1941 I, 3459.

<sup>243)</sup> S. Z. B. W. Henrich, E. Rosenhauer, W. Reuss, W. J. Kaiser, D. R. P. 710480 (1933, Deutsche Hydrierwerke). — I. G. Farbenindustrie, D. R. P. 689247 [1933]; D. R. P.-Anm. I 56128 [1934], I 61277 [1938].

<sup>244)</sup> S. Olsen, diese Ztschr. 56, 202 [1943].

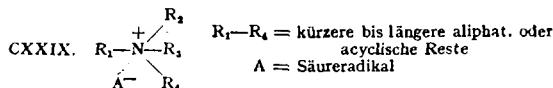
### Formaldehyd-Lösung bei 120° im Autoklaven<sup>246</sup>.



Für chemotherapeutische Studien wurden auch einige Triaryl-methan-Farbstoffe mit Chaulmoograsäurechlorid N-acyliert<sup>247</sup>. Dichaulmoogroyl-fuchsin z. B. ist in  $H_2O$  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 ( $R-OSO_3^-$ ) und Alkylsulfonsäuren ( $R-SO_3^-$ ) 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.).

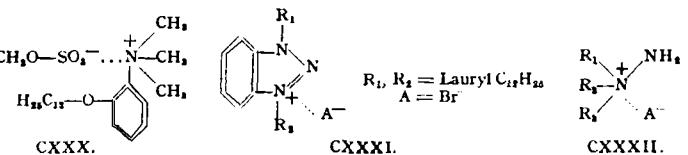


Lauryl-dimethyl-benzyl-ammoniumbromid vermag darüber hinaus Symplexe (Chloroplastin, Echinochromsymplex), manche Proteine, nicht aber Chromoproteide in ihre prosthetische Gruppe und den Träger zu spalten und führte bei der Einwirkung auf die Grünalge Chlamydomonas in manchen Fällen zu denselben Mutanten wie die Einwirkung von Röntgenstrahlen<sup>248</sup>). Auch Seifen, etwa leinölsaures Na, vermögen Proteid-Bindungen zu sprengen. Aus der Milch z. B. läßt sich nach Seifenzusatz ein größeres Quantum an Phospholipoiden und Cholesterin mit Äther ausschütteln, als dies ohne Seife möglich ist<sup>249</sup>). Bezüglich der interessanten Eigenschaften der Invertseifen sei auf die Zusammenfassung von O. Westphal u. D. Jerchel<sup>250</sup>) verwiesen. Hier mögen lediglich die Synthesen erörtert werden.

Quartäre Dialkyl-methyl-benzyl-ammoniumchloride entstehen als gut krystallisierte Verbindungen durch Addition von Benzylchlorid an Dialkyl-methyl-amin<sup>251</sup>). Ein Schmelzpunktsminimum zeigt die entsprechende Dihexyl-Verbindung, die Oberflächenaktivität erreicht in der Didodecyl-Verbindung ein Maximum.

Quartäre Ammonium-chloride und -rhodanide, deren lange Alkyl-Komponente in  $\beta$ -Stellung durch eine Ester-Gruppierung unterbrochen ist, stellten R. Voigt u. Th. Wagner-Jauregg für die therapeutische und pharmakologische Prüfung dar<sup>252</sup>), z. B. Dimethyl-[chaulmoogroyl-äthyl]-methyl-rhodanid (CXXIX,  $R_1 = \text{---}(CH_2)_{12}-COO-CH_2-CH_2-$ ,  $R_2, R_3, R_4 = CH_3$ , A =  $-SCN$ ). Das Hydnocarpyl-dimethyl-benzyl-ammonium-bromid zeigte bei Mäusen anticarcinogene Eigenschaften<sup>252, 253</sup>).

Quartäre Methosulfate von Alkylamino-phenol-äthern, z. B. o- (oder p-) Trimethylammonium-phenoldodecyl-äther-methosulfat (CXXX)<sup>254</sup>), sind aus Dimethylaminophenoläthern und Dimethylsulfat, die quartären Methosulfate des 3,6- und 8-Oxychinolin-dodecyläthers<sup>255</sup>), deren wäßrige Lösungen blau bis violett fluorescieren, aus den entsprechenden Chinolinäthern und Dimethylsulfat erhältlich. Auch Benztriazol bildet mit langketigen Halogenalkylen quartäre Salze, z. B. 1,3-Dilauryl-benz-triazolium-bromid<sup>256</sup>) (CXXXI) aus Benztriazol-Kalium und Dodecylbromid.



<sup>246)</sup> Alframine Corp., Amer. Pat. 2186464 [1939]. Durch Sulfonierung mit 85%iger  $H_2SO_4$  bei 45° werden diese Produkte wasserlöslich gemacht, Amer. Pat. 2158817 [1939]; Chem. Zbl. 1940 II, 842, 843.

<sup>247)</sup> R. Wagner-Jauregg u. K. Reinemund, J. prakt. Chem. 150, 250 [1938].

<sup>248)</sup> R. Kuhn u. H.-J. Bielig, Ber. dtsc. chem. Ges. 73, 1080 [1940].

<sup>249)</sup> M. Machéboeuf u. J. Tayeau, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 133, 289 [1940] und frühere Arbeiten, cit. bei Fußnote 289.

<sup>250)</sup> Kolloid-Z. 101, 213 [1942].

<sup>251)</sup> R. Kuhn, D. Jerchel u. O. Westphal, Ber. dtsc. chem. Ges. 73, 1095 [1940].

<sup>252)</sup> Arb. staatl. Inst. exp. Therap. Forschungsinst. Chemotherap. Frankfurt a. M. 1940, Heft 39, S. 15.

<sup>253)</sup> C. Dittmar, Z. Krebsforsch. 49, 519 [1939].

<sup>254)</sup> R. Kuhn u. D. Jerchel, Ber. dtsc. chem. Ges. 73, 1100 [1940]. — R. Kuhn, D. Jerchel u. O. Westphal, D. R. P. 744028 (1940, I. G.); Chem. Zbl. 1944 I, 1306.

<sup>255)</sup> R. Kuhn u. O. Westphal, Ber. dtsc. chem. Ges. 73, 1105 [1940].

<sup>256)</sup> R. Kuhn u. O. Westphal, ebenda 73, 1109 [1940].







den um 1 C-Atom ärmeren Kohlenwasserstoffen<sup>309</sup>). Aus Dodecanol z. B. entsteht Undecan, wahrscheinlich auf folgendem Wege:  
 $\text{R}-\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{R}-\text{CHO} + \text{H}_2; \quad \text{R}-\text{CHO} \rightarrow \text{R}-\text{H} + \text{CO}$

Auch die Behandlung von Stearinsäure mit Se bei 320° bewirkt nicht eine Dehydrierung zu Öl- oder Elaidinsäure, sondern es entstehen dabei 50% Heptadecan<sup>310</sup>.

Heptakosan,  $\text{C}_{27}\text{H}_{56}$  (F.=59°) konnte Wagner-Jauregg im menschlichen Sperma nachweisen<sup>311</sup>). 19,34-Diäthyl-dopentakontan,  $\text{C}_{50}\text{H}_{114}$  (F.=26°), ist auf folgendem Wege dargestellt worden<sup>312</sup>): Thapsianitril + Äthyl-MgBr → 3,18-Eikosan-dion  $\xrightarrow[\text{Red. mit H J u P}]{\text{Octadecinyl- MgBr}}$  19,34 - Dioxy - 19,34 - diäthyl - dopentakontadiin  $\xrightarrow{\text{Red. mit H J u P}}$  19,34-Diäthyl-dopentakontan. Nach anderen Methoden ist noch eine Anzahl von Kohlenwasserstoffen mit mehr als 30 C-Atomen dargestellt worden<sup>313</sup>).

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, Brechungsindizes, Siede- und Schmelzpunkte und Viscositäts-Temperaturabhängigkeit von Verbindungen homologer Reihen in Kurven zusammengefaßt<sup>314</sup>). 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 reagiert<sup>315</sup>).

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]

- <sup>309</sup>) H. Gault, L. Palfray u. P. T. Hsu, Chim. et Ind. 45, 126 [1941]; Chem. Zbl. 1942 I, 988.  
<sup>310</sup>) S. H. Bertram, Chem. Weekbl. 33, 457 [1936]; Chem. Zbl. 1936 II, 1894. Vgl. hierzu Fußnote 27.  
<sup>311</sup>) Th. Wagner-Jauregg, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 269, 56 [1941].  
<sup>312</sup>) K. H. Meyer u. P. Streuli, Helv. chim. Acta 20, 1179 [1937]; Chem. Zbl. 1938 I, 3611.  
<sup>313</sup>) Vgl. H. J. Backer u. J. Stratling, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 59, 933 [1940]; Chem. Zbl. 1940 II, 3322.  
<sup>314</sup>) Ber. dtscr. 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 Schmelzpunktsskurven von Estern der Dioxystearinsäure aus Ricinusöl, S. Ishikawa u. E. Kuroda, Sci. Rep. Tokyo Bunrika Daigaku, Sect. A 3, 265 [1939]; Chem. Zbl. 1940 II, 1848 (Orig. deutsch).  
<sup>315</sup>) A. W. Schmidt u. A. Grosser, Ber. dtscr. 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-Amino-benzolsulfonamid, 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-Amino-benzolsulfonamids angewendet. Einen Querschnitt durch die Ergebnisse dieser vielfältigen Forschungen zu ziehen, ist das Ziel der ausführlichen Abhandlung, die als Beiheft zu dieser Zeitschrift erschien<sup>1)</sup>.

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-Amino-benzolsulfonamids abgehandelt, und zwar zuerst die durch Veränderung der aromatischen Amino-Gruppe entstehenden sogenannten N<sup>4</sup>-Derivate.

Daran schließen sich die durch Veränderung der Sulfonamid-Gruppe gebildeten sog. N<sup>1</sup>-Abkömmlinge, die späterhin ihre übertragende 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].

<sup>1)</sup> 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.