

## Chemie und Biochemie ungesättigter Fettsäuren

Von Wolf-H. Kunau<sup>[\*]</sup>

Obwohl man schon seit langem weiß, daß ungesättigte Fettsäuren neben gesättigten Fettsäuren in den meisten Lipiden vorkommen, haben es erst die modernen Analysemethoden ermöglicht, Fettsäuremuster qualitativ und quantitativ zu bestimmen. Die heutigen Kenntnisse über die chemische Struktur, die physikalischen Eigenschaften und den Stoffwechsel ungesättigter Fettsäuren bilden die Grundlage für die Entwicklung neuer Vorstellungen über ihre Funktion. Danach bestimmen die ungesättigten Fettsäuren wesentlich die Eigenschaften von biologischen Membranen. Außerdem sind die essentiellen Fettsäuren Vorstufen für die Prostaglandine.

### 1. Einleitung

Fettsäuren sind eine wesentliche Strukturkomponente fast aller Verbindungen, die unter dem Begriff Lipide zusammengefaßt werden. Mehr als die Hälfte der in der Natur vorkommenden Fettsäuren sind ungesättigt<sup>[1]</sup>. Beide Begriffe – „Fettsäuren“ und „ungesättigt“ – sind nicht eindeutig definiert und werden in der Literatur mit unterschiedlicher Bedeutung benutzt.

Verstand man ursprünglich unter „Fettsäuren“ nur langkettige, unverzweigte Monocarbonsäuren, so werden heute häufig alle in Lipiden vorkommenden Säuren als Fettsäuren bezeichnet. Die modernen Analysemethoden haben gezeigt, daß es sich hierbei um eine sehr heterogene Gruppe von Verbindungen handelt<sup>[1–3]</sup>.

Der Begriff „ungesättigte Fettsäuren“ kennzeichnet, im weitesten Sinne angewendet, alle Säuren, die in Lipiden gefunden werden und die in ihrem Kohlenstoffgerüst mindestens eine Mehrfachbindung aufweisen. Hierbei kann es sich um *cis*- oder *trans*-Doppelbindungen oder auch um Dreifachbindungen handeln. Die meisten natürlichen, ungesättigten Fettsäuren enthalten jedoch nur *cis*-Doppelbindungen (Abb. 1). Trotzdem ist es üblich, diese Verbindungen ganz allgemein ungesättigte Fettsäuren zu nennen. Die Bezeichnungen „Polyensäuren“ („polyenoic acids“) und „hochungesättigte Fettsäuren“

(„polyunsaturated fatty acids (PUFA)“) werden synonym für alle Säuren verwendet, die zwei und mehr Doppelbindungen besitzen.

Gegenstand dieser Übersicht sind die ungesättigten Fettsäuren im engeren Sinne, d. h. es werden ausschließlich die Säuren mit *cis*-Doppelbindungen vorwiegend aus dem Tierreich behandelt.

War es ursprünglich die Ernährungswissenschaft, die sich mit den ungesättigten Fettsäuren als „essentiellen Nahrungsbestandteilen“ beschäftigte und ihnen sogar vorübergehend einen Platz unter den Vitaminen einräumte (Vitamin F)<sup>[4]</sup>, so geht das heutige Interesse in erster Linie von der Membranforschung und der Prostaglandinforschung aus. Es zeigte sich z. B., daß die Funktionen von Membranen eng mit den Eigenschaften der in ihnen enthaltenen ungesättigten Fettsäuren zusammenhängen, und daß empfindliche Nachweismethoden für ungesättigte Fettsäuren sowie die Möglichkeit, radioaktiv markierte Verbindungen dieser Art zu synthetisieren, Voraussetzungen für die Untersuchung vieler biologischer Fragen sind.

### 2. Struktur und Nomenklatur

Ungesättigte Fettsäuren kommen in großer Zahl in nahezu allen Lebewesen vor. Die ungesättigten Säuren der tierischen Lipide zeigen eine besonders große Vielfalt im molekularen Aufbau: Es kommen Ketten aus bis zu 28 Kohlenstoffatomen vor, und man findet Säuren mit bis zu sieben Doppelbindun-

[\*] Prof. Dr. W.-H. Kunau  
Arbeitsgruppe Bioorganische Chemie  
Institut für Physiologische Chemie der Universität Bochum  
463 Bochum-Querenburg, Gebäude MA

gen<sup>[5]</sup>. Die Strukturen der Säuren (Abb. 1) weisen drei gemeinsame Merkmale auf:

1. die Doppelbindungen besitzen *cis*-Konfiguration,
2. die Doppelbindungen sind immer durch nur *eine* Methylengruppe voneinander getrennt (Divinylmethan- oder auch Polyallylrhythmus) und
3. die erste Doppelbindung ist mindestens *zwei* Methylengruppen von der Carboxylgruppe entfernt.

Diese gemeinsamen Strukturmerkmale spiegeln gemeinsame Biosyntheseprinzipien wider<sup>[6, 7]</sup> (Abschnitt 6.1).

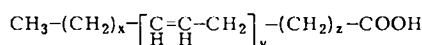


Abb. 1. Allgemeine Strukturformel für die meisten in der Natur vorkommenden ungesättigten Fettsäuren.  $x = 1, 4, 5$  und  $7$ ;  $y = 1$  bis  $6$ ;  $z = 2$  bis  $7$ .

Fettsäuren, die *trans*-Doppelbindungen<sup>[2, 8]</sup> oder Dreifachbindungen<sup>[2, 9]</sup> enthalten, sind im Tierreich äußerst selten. Auch ungesättigte Säuren, deren Doppelbindungen durch keine<sup>[10]</sup> oder aber mehr als eine Methylengruppe<sup>[11, 3]</sup> voneinander getrennt sind, werden in tierischen Lipiden kaum angetroffen. Sie kommen jedoch neben den oben erwähnten *cis*-ungesättigten Säuren häufiger in Pflanzen und Mikroorganismen vor.

Gesättigte wie ungesättigte Fettsäuren erhielten zunächst Trivialnamen, mit denen heute aber nur noch einige wenige Säuren bezeichnet werden, etwa Ölsäure, Linolsäure und Arachidonsäure. Im allgemeinen hat sich die IUPAC-Nomenklatur durchgesetzt (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1. Zur Nomenklatur der ungesättigten Fettsäuren.

| Trivialname            | Systematische Bezeichnung                    | Klenk [7]                                 | Abkürzungsschreibweisen         |                      |
|------------------------|--|---|---------------------------------|----------------------|
|                        |  |   | Stoffel [11]                    | Holman [12]          |
| Ölsäure                | <i>cis</i> -9-Octadecensäure                 | $\Delta^9\text{-C}_{18:1}$                | 18:1 <sup>9</sup>               | 9-18:1               |
| Elaidinsäure           | <i>trans</i> -9-Octadecensäure               | <i>trans</i> - $\Delta^9\text{-C}_{18:1}$ | <i>trans</i> -18:1 <sup>9</sup> | <i>trans</i> -9-18:1 |
| Linolsäure             | <i>all-cis</i> -9,12-Octadecadiensäure       | $\Delta^{9,12}\text{-C}_{18:2}$           | 18:2 <sup>9,12</sup>            | 9,12-18:2            |
| $\alpha$ -Linolensäure | <i>all-cis</i> -9,12,15-Octadecatriensäure   | $\Delta^{9,12,15}\text{-C}_{18:3}$        | 18:3 <sup>9,12,15</sup>         | 9,12,15-18:3         |
| $\gamma$ -Linolensäure | <i>all-cis</i> -6,9,12-Octadecatriensäure    | $\Delta^{6,9,12}\text{-C}_{18:3}$         | 18:3 <sup>6,9,12</sup>          | 6,9,12-18:3          |
| Arachidonsäure         | <i>all-cis</i> -5,8,11,14-Eicosatetraensäure | $\Delta^{5,8,11,14}\text{-C}_{20:4}$      | 20:4 <sup>5,8,11,14</sup>       | 5,8,11,14-20:4       |

Die systematischen Namen sind allerdings oft recht lang. Daher wurden Abkürzungsschreibweisen vorgeschlagen; in Tabelle 1 werden die drei gebräuchlichsten erläutert.

Häufig wird auch eine Nomenklatur verwendet, in der die Position der Doppelbindungen vom Methylende her gesehen angegeben wird<sup>[13]</sup>.  $\alpha$ -Linolensäure ist dann 18:3( $\omega$ -3) und  $\gamma$ -Linolensäure 18:3( $\omega$ -6), d.h. im ersten Fall gehört das drittletzte Kohlenstoffatom zur ersten Doppelbindung im Methylende –  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH=CH—}$ , im zweiten Fall das sechstletzte –  $\text{CH}_3\text{—}(\text{CH}_2)_4\text{—CH=CH—}$ . Diese Bezeichnungsweise wurde gewählt, um biogenetische Beziehungen der Säuren in der Benennung auszudrücken (Abschnitt 6.1.3).

### 3. Konformation und physikalische Eigenschaften

Ungesättigte Fettsäuren besitzen andere physikalische Eigenschaften als die entsprechenden gesättigten Säuren. Dies liegt daran, daß die Doppelbindungen die Molekülgestalt verändern. Der Kohlenwasserstoffrest von gesättigten Fettsäuren hat in fester Phase bevorzugt eine langgestreckte Konformation (Abb. 2a)<sup>[14]</sup>. Bei Säuren mit einer *cis*-Doppelbindung beobachtet man dagegen an der Stelle der *cis*-Doppelbindung einen Knick (Abb. 2c)<sup>[15]</sup>. Bei stärker ungesättigten Säuren

mit mehreren *cis*-Doppelbindungen führt dies zu einer U-förmigen oder gar ringförmigen Gestalt (Abb. 2d)<sup>[16]</sup>. Als weitere spannungsfreie Konformation für die *all-cis*-ungesättigten Fettsäuren ist auch eine Helixstruktur denkbar (Abb. 2e)<sup>[17]</sup>.

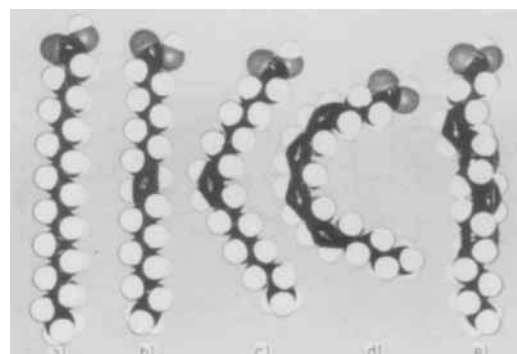


Abb. 2.

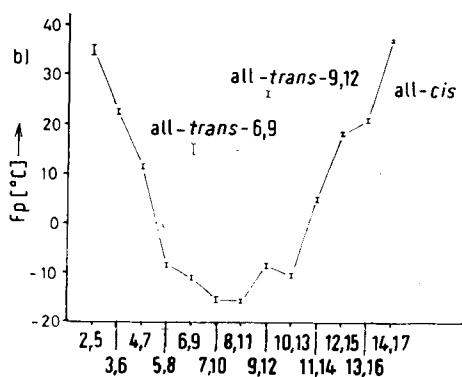
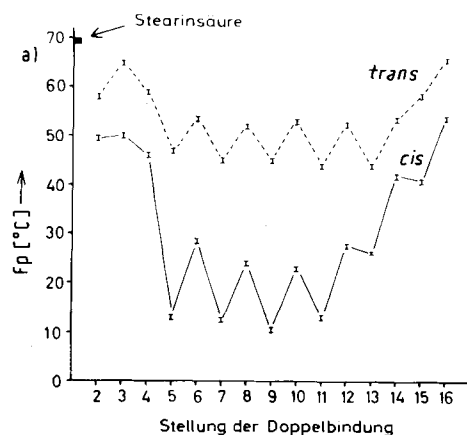
Kalottenmodelle nach Stuart und Briegleb von a) Stearinsäure, b) Elaidinsäure, c) Ölsäure, d) Arachidonsäure – U-Form, e) Arachidonsäure – Helix-Form.

Der Einfluß einer *trans*-Doppelbindung auf die Konformation ist weniger drastisch. Sie bewirkt eine parallele Verschiebung der aliphatischen Reste an dieser Doppelbindung. Die Molekülgestalt bleibt langgestreckt (Abb. 2b). Daher sind die physikalischen Eigenschaften der Säuren mit *trans*-Doppelbindungen denen der gesättigten Fettsäuren ähnlicher als denen der *cis*-Verbindungen. Dies wird im folgenden anhand der Schmelzpunkte gezeigt. Dieses Beispiel wurde gewählt, da

die Temperaturen von Phasenübergängen in den Erklärungen der Eigenschaften biologischer Membranen eine immer größere Rolle spielen (Abschnitt 7).

So schmilzt z. B. Ölsäure (*cis*-9-Octadecensäure) bei 10 bis 11°C<sup>[18]</sup>, während der Schmelzpunkt der *trans*-isomeren Elaidinsäure (44,5–45,5°C) viel näher am Schmelzpunkt der entsprechenden gesättigten Säure (Stearinsäure, 69,5°C) liegt<sup>[14]</sup>. Daß dies kein Einzelfall ist, zeigt Abbildung 3a. Auch für Säuren mit zwei Doppelbindungen trifft diese Gesetzmäßigkeit zu (Abb. 3b). Beide Diagramme der Abbildung 3 machen darüber hinaus deutlich, daß der Schmelzpunkt einer ungesättigten Säure außer von der Geometrie der Doppelbindungen auch von deren Position in der Kohlenwasserstoffkette abhängt. Der Schmelzpunkt einer Säure mit *cis*-Doppelbindungen weicht am stärksten von dem der entsprechenden gesättigten Säure ab, wenn sich die Doppelbindungen in oder nahe der Mitte des Moleküls befinden. Diese Stellung der *cis*-Doppelbindungen ist auch in den am häufigsten in der Natur vorkommenden Säuren zu finden: z. B. Öl- (9–18:1), Vaccen- (11–18:1), Linol- (9,12–18:2) und Palmitoleinsäure (9–16:1) (zu den Abkürzungen siehe Tabelle 1).

Die in Tabelle 2 wiedergegebenen Schmelzpunkte einiger isomerer *all-cis*-Octadecadiensäuren lassen deutlich erkennen,



**A 86.3** Stellungen der Doppelbindungen

Abb. 3. Schmelzpunkte a) der vollständigen Serien der *cis*- und *trans*-Octadecensäuren [14, 18], b) der vollständigen Serie der *all-cis*-Octadecadiensäuren sowie der 6,9- und 9,12-*all-trans*-Octadecadiensäure [19, 20].

Tabelle 2. Schmelzpunkte einiger *all-cis*-Polyensäuren.

| Name  | Fp [°C]     | Lit. |
|---|-------------|------|
| <i>all-cis</i> -9,12-Octadecadiensäure          | - 8 bis - 9 | [19] |
| <i>all-cis</i> -11,14-Octadecadiensäure         | 4.5 bis 5.5 | [19] |
| <i>all-cis</i> -9,11-Octadecadiensäure          | 19 bis 20   | [21] |
| <i>all-cis</i> -11,15-Octadecadiensäure         | 11          | [22] |
| <i>all-cis</i> -9,12,15-Octadecatriensäure      | - 10        | [23] |
| <i>all-cis</i> -5,8,11,14-Eicosatetraensäure    | - 49.5      | [23] |
| <i>all-cis</i> -5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure | - 54        | [23] |

daß auch das zweite charakteristische Strukturmerkmal der natürlichen, ungesättigten Fettsäuren – der Polyallylrythmus – zu einem tieferen Schmelzpunkt führt, als er bei Säuren zu finden ist, deren Doppelbindungen entweder konjugiert oder aber durch mehr als eine Methylengruppe isoliert sind. Neben Geometrie und Position der Doppelbindungen sowie dem Polyallylrythmus beeinflusst auch die Anzahl der Doppelbindungen den Schmelzpunkt einer ungesättigten Säure (Tabelle 2).

Die vom energetischen Gesichtspunkt erstaunlichen Strukturmerkmale der natürlichen, ungesättigten Fettsäuren – *cis*- und nicht *trans*-Konfiguration, durch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe isolierte und nicht konjugierte Doppelbindungen – wirken alle darauf hin, daß ein niedriger Schmelzpunkt resultiert.

Ob die Fettsäuremoleküle die oben beschriebenen oder aber andere Konformationen einnehmen, wird durch viele Faktoren bestimmt. Wichtig ist die Temperatur und damit der Aggregatzustand. In kristalliner Phase ist eine dicht gepackte, regelmäßige Anordnung der Moleküle bevorzugt [14, 24]. Die molekulare Organisation in flüssiger Phase hängt entscheidend von

der Umgebung ab. Sind die Fettsäuren in Lipide eingebaut, dann hat schon die intramolekulare Umgebung einen Einfluß auf die Konformation der Kohlenwasserstoffreste. In polaren Lösungsmitteln bilden polare Lipide (Salze von Fettsäuren, Phospholipide, Sphingolipide und freie Fettsäuren) oberhalb einer für jede Substanz charakteristischen Konzentration, der kritischen Mizellkonzentration, Mizellen aus. In apolaren Lösungsmitteln schieben sich die Solvensmoleküle zwischen die Kohlenwasserstoffketten und heben deren Wechselwirkung [25] teilweise oder ganz auf. Dies ist um so schwerer möglich, je größer die London-van-der-Waals-Kräfte zwischen den Ketten sind, d. h. je dichter sich die Fettsäurereste aneinander lagern können. Hieraus folgt, daß die Löslichkeit von Fettsäuren mit kürzer werdender Kette und steigender Zahl von Doppelbindungen in apolaren Lösungsmitteln zunimmt [26].

Lipide und Lipidgemische können neben kristallinen Phasen und der flüssigen Phase auch flüssig-kristalline Phasen (Mesophasen) bilden, in denen die Kohlenwasserstoffreste „geschmolzen“ sind [27]. Die einzelnen Fettsäurereste haben in diesem Zustand eine größere Bewegungsfreiheit als in den kristallinen Phasen; die Gesamtordnung der Lipidmoleküle dagegen bleibt innerhalb weiterer Ausdehnungen in einer, zwei oder drei Dimensionen erhalten [28]. Das Ausmaß der Beweglichkeit („fluidity“) der Kohlenwasserstoffketten ist noch nicht geklärt [29]. Die Umwandlungstemperaturen beim Übergang von Lipiden aus einer kristallinen in eine flüssig-kristalline Phase hängen wie beim kapillaren Schmelzpunkt unter anderem von der Art der Fettsäurereste ab [30, 31]. Bei Lipiden, die sich nur in der Fettsäurezusammensetzung unterscheiden, haben diejenigen, die Säuren mit *cis*-Doppelbindungen enthalten, eine niedrigere Umwandlungstemperatur als die Lipide, die gesättigten Säuren besitzen [32]. Diese Temperaturen liegen weit unterhalb des kapillaren Schmelzpunktes. Beispielsweise erfolgt die Umwandlung von Dipalmitoylphosphatidylcholin bei 40 °C, während der kapillare Schmelzpunkt bei 230 °C liegt. Bei Dioleoylphosphatidylcholin spielt sich der Phasenübergang bei - 22 °C ab [30].

Alle Erklärungen der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften von gesättigten Fettsäuren sowie *cis*- und *trans*-ungesättigten Fettsäuren und der Lipide, die diese Säuren enthalten, basieren auf der Vorstellung, daß die Konformationen der Säuren unterschiedliche Raumansprüche haben (siehe Abb. 2). Durch Untersuchungen an monomolekularen Lipidfilmen an der Wasser-Luft-Grenzphase ließen sich diese Vorstellungen bestätigen [33]. Solche Untersuchungen haben gezeigt, daß der Flächenbedarf pro Molekül bei Lipiden mit *cis*-ungesättigten Fettsäuren höher liegt als bei entsprechenden Lipiden mit *trans*-ungesättigten oder gesättigten Säuren.

Die reversiblen Umwandlungen der molekularen Organisation von Lipiden werden intensiv untersucht, da man Anhaltspunkte hat, daß diese Umwandlungen auch in biologischen Membranen stattfinden und für deren Funktionen von grundlegender Bedeutung sind (Abschnitt 7).

#### 4. Chemische Synthese [34, 35]

Die Darstellung der einfachsten ungesättigten Fettsäure, der Ölsäure, gelang 1934 [36]. Erst 1950 wurde die erste Säure mit zwei Doppelbindungen, die Linolsäure, von drei Arbeitsgruppen gleichzeitig synthetisiert [37, 38]. Die Schwierigkeit der Synthese liegt darin, zu vermeiden, daß neben den gewünschten

*cis*-Doppelbindungen solche mit *trans*-Konfiguration oder aber Stellungsisomere auftreten – ein Problem, das mit steigen- der Anzahl von Doppelbindungen immer schwieriger zu lösen ist. Der entscheidende Durchbruch trat hier erst ein, als der „Acetylenweg“ („acetylenic approach“) entwickelt wurde<sup>[34, 35, 39]</sup>. Hierbei werden zunächst Säuren dargestellt, die in den richtigen Positionen des Kohlenstoffskeletts anstelle der *cis*-Doppelbindungen Dreifachbindungen besitzen, die im letzten Schritt selektiv und stereospezifisch zu *cis*-Doppelbindungen reduziert werden. Da dadurch alle Doppelbindungen gleichzeitig eingeführt werden, ist die Möglichkeit der unerwünschten Isomerisierung der *cis*-Doppelbindungen auf die letzte Stufe der Synthesekette beschränkt.

Es ist auch versucht worden, ungesättigte Fettsäuren durch Wittig-Reaktion darzustellen<sup>[40, 41]</sup>. Obwohl der stereochemische Ablauf dieser Reaktion weitgehend beherrscht wird<sup>[40]</sup>, eignet sie sich aufgrund der Reaktionsbedingungen nicht zum Aufbau hochungesättigter Fettsäuren mit bis zu sieben Doppelbindungen<sup>[35]</sup>. Die *cis*-Doppelbindungen können mit dieser Methode nur nacheinander eingeführt werden, so daß die Möglichkeit zur Isomerisierung groß ist. Mit Hilfe der Wittig-Reaktion wurden bisher nur Öl- und Linolsäure synthetisiert<sup>[40, 41]</sup>. Wertvolle Ergebnisse lieferte diese Methode jedoch bei der Darstellung einiger ungesättigter Fettsäuren mit *trans*-Doppelbindungen oder Dreifachbindungen, die auf dem Acetylenweg nur sehr schwer zu synthetisieren sind<sup>[41, 42]</sup>.

Bei der Synthese von ungesättigten Fettsäuren unter Anwendung des Acetylenweges sind zwei Probleme zu bewältigen:

1. die Darstellung von Polyinsäuren, bei denen die Dreifachbindungen jeweils durch eine Methylengruppe getrennt sind und
2. die Überführung der Dreifachbindungen in *cis*-Doppelbindungen.

#### 4.1. Darstellung von Polyinsäuren

Polyinverbindungen mit Dreifachbindungen, die jeweils durch eine Methylengruppe getrennt sind, werden ausschließlich durch Kondensation von Grignard-Komplexen von  $\omega$ -Alkinen mit substituierten Propargylhalogeniden oder -methansulfonaten dargestellt (Abb. 4)<sup>[35, 39, 43, 44]</sup>. Diese Reaktion benötigt als Katalysator Kupfer(I)-chlorid oder -cyanid. Als Lösungsmittel wird meist Tetrahydrofuran verwendet. Bei der Synthese geht man von einem „passenden Methylende“ aus und baut in einer Sequenz von Reaktionen das gewünschte Kohlenstoffskelett auf, wobei das „Carboxylende“ im letzten Schritt angefügt wird (Abb. 5).

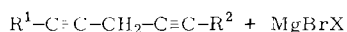
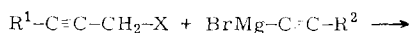


Abb. 4. Kondensation des Grignard-Komplexes eines  $\omega$ -Alkins mit einem substituierten Propargylhalogenid oder -methansulfonat ( $X = Br, I, OSO_2CH_3$ ) unter  $Cu^I$ -Katalyse.

Anfänglich wurden Bausteine benutzt, die nur eine Dreifachbindung enthielten, d. h. es wurde jede Dreifachbindung einzeln angefügt (Abb. 5a). In den letzten Jahren sind aber Methoden zur Darstellung von Bausteinen mit zwei Dreifachbindungen entwickelt worden<sup>[46, 47]</sup>, bei deren Verwendung die Anzahl der Reaktionsschritte entscheidend verkleinert werden konnte (Abb. 5b und 5c)<sup>[47, 48]</sup>.

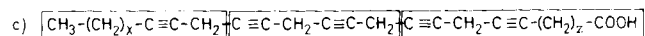
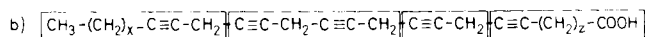
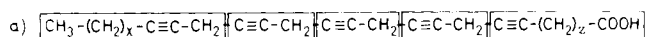


Abb. 5. Schematische Übersicht über die zur Synthese von Polyinsäuren verwendeten Bausteine anhand der Darstellung einer Pentainsäure. a) Strategie von Osbond et al. [39]. b) Strategie von van den Steen et al. [45]. c) Strategie von Kunau [46].

Für die Darstellung der geeigneten Methylenden kann die oben erwähnte Grignard-Reaktion nicht benutzt werden, da die Grignard-Derivate von  $\omega$ -Alkinen nur mit aktivierten Alkylhalogeniden reagieren, nicht aber mit Alkylhalogeniden ohne Mehrfachbindungen<sup>[43]</sup>. Zur Synthese dieser Ausgangsstoffe wird daher die Kupplung von Metallacetyliden mit Alkylhalogeniden in flüssigem Ammoniak herangezogen<sup>[43, 44]</sup>.

Als substituierte Propargylhalogenide fanden bisher überwiegend die Bromide Verwendung<sup>[34, 39, 45, 47, 49]</sup>, da die Chloride nicht reaktiv genug sind und die Jodide bis vor kurzem nicht zugänglich waren<sup>[50]</sup>. Die Jodide haben sich in neueren Untersuchungen, besonders in der Schlußkondensation, den substituierten Propargylbromiden als überlegen erwiesen<sup>[48]</sup>. Dem Einsatz von substituierten Propargylmethansulfonaten stand bisher entgegen, daß sie nur in sehr schlechten Ausbeuten zu gewinnen waren<sup>[37]</sup>, und daher eine systematische Untersuchung über ihre Verwendung in dieser Reaktion unterblieben ist. Neuere Versuche haben jedoch ergeben, daß sich substituierte Propargylmethansulfonate nach dem Verfahren von Crossland et al.<sup>[51]</sup> in hohen Ausbeuten darstellen lassen und sich auch mit den Grignard-Komplexen von  $\omega$ -Alkinen umsetzen<sup>[52]</sup>.

Die so erhaltenen Polyine und Polyinsäuren sind labile Substanzen<sup>[53]</sup>. Ihre Licht- und Wärmeempfindlichkeit ist umso ausgeprägter, je mehr Dreifachbindungen im Molekül enthalten sind, und wird durch endständige 1,4-Pentadiin- oder sogar 1,4,7-Octatriinstrukturen verstärkt<sup>[54]</sup>. Dies ist eine Tatsache, die die Reinigung durch Destillation sehr erschwert. Polyinsäuren polymerisieren häufig schon zwischen 50 und 100 °C<sup>[39, 47]</sup>. Oberhalb 150 °C kann es zu spontaner Polymerisation kommen.

Polyinsäuren sind nur im reinen, kristallinen Zustand bei –30 °C über Wochen und Monate haltbar. pH-Werte über 7 sind zu vermeiden, da sich unter diesen Bedingungen 1,4-Pentadiin- leicht zu 1,3-Diin- und Allenstrukturen umlagern<sup>[55]</sup>.

#### 4.2. Überführung von Dreifachbindungen in *cis*-Doppelbindungen

Der Acetylenweg erfordert nicht nur die Darstellung von geeigneten Polyinsäuren, sondern darüber hinaus die Überführung von Dreifachbindungen in *cis*-Doppelbindungen. Die Anwendung dieser Methode wurde erst möglich, als man einen Katalysator fand, der die nötige Selektivität – Reduktion von Dreifachbindungen, nicht aber von Doppelbindungen – und Stereospezifität – Entstehung von *cis*- und nicht von *trans*-

Doppelbindungen – besitzt<sup>[56]</sup>. Es handelt sich um einen Palladium-Katalysator auf Calciumcarbonat, der Blei(II)-acetat enthält und als Lindlar-Katalysator bekannt wurde. Die Selektivität wird durch Zusatz von Chinolin erreicht.

Als Nebenprodukte treten Säuren auf, die weniger Doppelbindungen enthalten als die zu hydrierende Polyensäure. Dreifachbindungen besaß. Darüber hinaus werden auch Säuren mit einer oder mehreren *trans*-Doppelbindungen gefunden. Die Menge dieser Nebenprodukte hängt von der Anzahl der Dreifachbindungen in der partiell zu hydrierenden Polyensäure ab. Ihre Entstehung wird durch Isomerisierung und/oder Hydrierung von Zwischenprodukten, die Doppelbindungen in  $\beta$ -Stellung zu Dreifachbindungen besitzen, erklärt<sup>[57]</sup>. Die gewünschte all-*cis*-Polyensäure wird durch Chromatographie an mit Silbernitrat imprägniertem Kieselgel gereinigt (Abschnitt 5.2)<sup>[58]</sup>.

In einigen Fällen wurde die Hydroborierung zur partiellen Reduktion von Dreifachbindungen eingesetzt. Borane mit zwei großen, sperrigen Resten, z. B. Diisoamylboran (Disiamylboran), können Dreifachbindungen partiell reduzieren. Dies gelang nicht nur bei einigen ausgewählten kleineren Molekülen mit einer Dreifachbindung<sup>[59]</sup>, sondern auch bei einer Reihe von Polyensäuren<sup>[60]</sup>. Genaue Untersuchungen über die dabei zu erreichende Selektivität und Stereospezifität stehen jedoch noch aus.

### 4.3. Synthese radioaktiv markierter, ungesättigter Fettsäuren

Der Austausch von Wasserstoffatomen gegen Tritiumatome in fertigen Polyensäuren mit der Wilzbach-Methode ist zur Darstellung von radioaktiv markierten, ungesättigten Fettsäuren nicht geeignet, da es dabei zur Hydrierung der Doppelbindungen kommt<sup>[61]</sup>. Daher muß die radioaktive Markierung während der Synthese in die Moleküle eingeführt werden. Hierfür wurden zwei Wege beschritten. Zuerst ging man von ungesättigten Säuren aus, die aus biologischen Quellen isoliert worden waren, und führte  $^{14}\text{C}$  ein, indem man diese Säuren direkt oder nach vorherigem partiellem Kettenabbau um ein (Nitrilsynthese) oder zwei C-Atome (Malonestersynthese) verlängerte<sup>[62]</sup>. Nachdem die Totalsynthese ungesättigter Fettsäuren möglich war, ergab sich der zweite Weg. Die Reaktionen wurden so variiert, daß die erhaltenen ungesättigten Säuren an bestimmten Positionen des Moleküls entweder mit  $^3\text{H}$  oder mit  $^{14}\text{C}$  radioaktiv markiert sind<sup>[35]</sup>.

Die Markierung der Doppelbindungen mit Tritium erreicht man, wenn man die Polyensäuren in Gegenwart von Tritium partiell hydriert. Auf dem Acetylenweg ist es noch nicht gelungen, nur eine bestimmte Position mit Tritium zu markieren, wohl aber durch chemische Synthese unter ausschließlicher Verwendung der Wittig-Reaktion bei der Darstellung von Ölsäure und Linolsäure<sup>[63]</sup>. Auch durch biochemische Reaktionen wurden höher ungesättigte Fettsäuren erhalten, die nur an einem C-Atom mit Tritium stereospezifisch markiert sind (*D*- oder *L*-Form)<sup>[64, 65]</sup>. Hierzu wurden in die stereospezifisch markierte gesättigte Säure die Doppelbindungen mit Hilfe von Mikroorganismen eingeführt.

Doppelmarkierungen mit  $^{14}\text{C}$  und  $^3\text{H}$  sind bisher nur selten durchgeführt worden<sup>[11, 66, 67]</sup>. Für die meisten biologischen Untersuchungen reicht es aus, Mischungen von Säuremolekülen zu verwenden, die entweder mit  $^3\text{H}$  oder mit  $^{14}\text{C}$  markiert sind<sup>[65]</sup>.

## 5. Analytik

Aufgrund der ähnlichen Strukturen der ungesättigten Fettsäuren kann sich die Analytik dieser Substanzen nicht auf wesentliche Unterschiede ihrer chemischen Reaktivität stützen, sondern muß geringfügige Differenzen der physikalischen Eigenschaften ausnutzen. Dies folgt unmittelbar aus dem molekularen Aufbau der ungesättigten Säuren, die nur in drei Größen – Kettenlänge, Anzahl und Positionen von Doppelbindungen – voneinander abweichen. Einen chemischen Angriffspunkt bieten nur die Doppelbindungen. Die analytischen Methoden, die heute zur Trennung und Identifizierung ungesättigter Fettsäuren herangezogen werden, sind zwar vom technischen Aufwand her gesehen recht anspruchsvoll, doch gibt es bisher keine Methode, die es erlaubt, alle drei Größen gleichzeitig zu ermitteln, auch wenn die Gaschromatographie in manchen Fällen diesem Ziel schon sehr nahe kommt.

Wie bei anderen Naturstoffen auch, tritt bei ungesättigten Fettsäuren nur selten das Problem auf, die Struktur einer einzelnen, reinen Säure, z. B. im Anschluß an eine Synthese, zu bestimmen; meist befindet sich die unbekannte Säure in einem Gemisch und muß zunächst von anderen Säuren abgetrennt werden. Erschwerend kommt häufig hinzu, daß nur wenige Milligramm oder Mikrogramm zur Verfügung stehen.

### 5.1. Chemische Methoden

Die meisten chemischen Methoden zur Analyse ungesättigter Fettsäuren<sup>[58]</sup> wurden inzwischen von physikalischen Methoden verdrängt und besitzen nur noch historischen Wert. Die einzige heute noch häufig verwendete und in ihrem Aussagegrad nicht übertroffene Methode ist der Abbau ungesättigter Fettsäuren mit Ozon (Abb. 6)<sup>[68]</sup>. Die bei der Ozonolyse entstehenden Ozonide können reaktiv durch Triphenylphosphan, Dimethylsulfid und Wasserstoff, oxidativ mit Wasserstoffperoxid/Eisessig oder Perameisensäure sowie pyrolytisch weiter verändert werden, wobei sich je nach Position der ursprünglichen Doppelbindungen charakteristische Bruchstücke bilden, die gaschromatographisch identifiziert werden. Da sich die aus den Methylengruppen zwischen den Doppelbindungen entstehenden Bruchstücke – Malondialdehyd oder Malonsäure – nicht quantitativ erfassen lassen, gibt die Ozonolyse, in dieser Form durchgeführt, nur Auskunft über die Positionen der ersten und letzten Doppelbindung, nicht über Kettenlänge und Anzahl der Doppelbindungen. Anzahl und Positionen

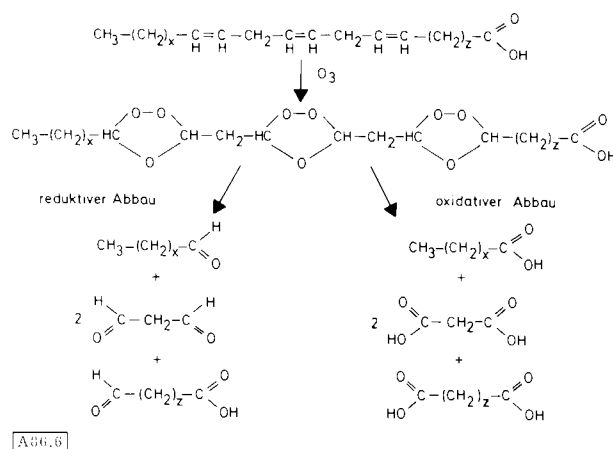


Abb. 6. Ozonolyse einer Triensäure mit anschließender reduktiver oder oxidativer Spaltung des Ozonids.

der Doppelbindungen lassen sich durch partielle Ozonolyse<sup>[69]</sup> oder aber partielle Hydrierung mit Hydrazin vor der Ozonolyse<sup>[70]</sup> feststellen. Die Kettenlänge muß durch andere Methoden – z. B. Gaschromatographie nach vollständiger Hydrierung – ermittelt werden (Abb. 6).

Dem Strukturbeweis durch Ozonolyse muß die Isolierung der zu untersuchenden Verbindung vorausgehen, da nach Ozon-Abbau eines Gemisches von ungesättigten Säuren keine Zuordnung der Bruchstücke zu einzelnen Säuren möglich ist. Wieviel Substanz für diese Methode benötigt wird, hängt einerseits von der Empfindlichkeit des Detektors im Gaschromatographen ab, andererseits spielt aber auch eine große Rolle, wieweit es gelingt, Nebenreaktionen bei der Ozonolyse und Verluste bei der Isolierung der Spaltprodukte zu verhindern. 0.5 mg einer reinen, ungesättigten Säure reichen meistens zur Strukturermittlung durch Ozon-Abbau aus.

## 5.2. Chromatographische Methoden

Die Analytik kleiner Mengen von ungesättigten Fettsäuren konnte sich erst entfalten, nachdem die chromatographischen Methoden entwickelt worden waren und Vergleichssubstanzen zur Verfügung standen. Während die Säulenchromatographie zur präparativen Trennung größerer Mengen eines Fettsäuregemisches benutzt wird<sup>[71]</sup>, verwendet man für die Isolierung und Identifizierung kleiner Mengen ungesättigter Fettsäuren die Gaschromatographie<sup>[58, 72]</sup>.

Die heute zur Verfügung stehenden stationären Phasen ermöglichen es, die in der Natur vorkommenden Fettsäuregemische nach Überführung in die Methylester weitgehend durch Gaschromatographie in die Einzelkomponenten aufzutrennen (Abb. 7). Eine Strukturzuordnung läßt sich aber nur durch Retentionszeitenvergleich mit authentischem Material durchführen. Aufgrund der ähnlichen Retentionszeiten der Methyl-

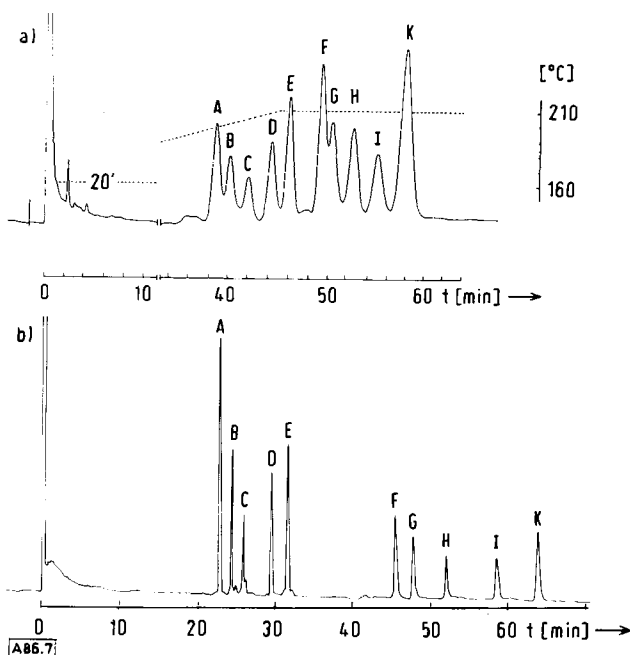


Abb. 7. Gaschromatogramme eines synthetischen Polyensäuremethylester-Gemisches [74] (Abkürzungen siehe Tabelle I). a) Gepackte Säule, 6% DEGS (Diäthylenglykolsuccinat), 1.80 m lang, Glas, 4 mm innerer Durchmesser, Temperaturprogramm. b) Dünnschichtkapillarsäule, FFAP (freie Fettsäuren), 87 m, Glas, 0.25 mm innerer Durchmesser, 180°C. A: 5,8,11-20:3; B: 8,11,14-20:3; C: 5,8,11,14-20:4; D: 8,11,14,17-20:4; E: 5,8,11,14,17-20:5; F: 4,7,10,13-22:4; G: 7,10,13,16-22:4; H: 4,7,10,13,16-22:5; I: 7,10,13,16,19-22:5; K: 4,7,10,13,16,19-22:6.

ester vieler ungesättigter Fettsäuren (Abb. 7a) muß die Struktur in manchen Fällen auf anderem Wege bestätigt werden.

Eine wesentliche Verbesserung bringt die Kapillarsäulengaschromatographie: die Unterschiede der Retentionszeiten und damit auch die Trennleistung werden größer (Abb. 7b)<sup>[73, 74]</sup>. Die Säulen sind allerdings nur mit einem Zehntel bis Hundertstel der Materialmenge belastbar, die man auf eine gepackte Säule geben kann. Zu präparativen Zwecken ist diese Methode also nicht geeignet.

Die Dünnschichtchromatographie an mit Silbernitrat imprägniertem Kieselgel wird benutzt, um Fettsäuregemische in Fraktionen zu zerlegen, die jeweils Säuren mit gleicher Anzahl an Doppelbindungen enthalten<sup>[75]</sup>. Mit steigender Anzahl an Doppelbindungen nimmt die Mobilität dieser Koordinationskomplexe in der flüssigen Phase ab. Auf diesem Wege gelingt es auch, *cis*- und *trans*-Isomere zu trennen<sup>[76]</sup>.

## 5.3. Spektroskopische Methoden

Während die chromatographischen Methoden bei der Trennung von Polyensäuregemischen unersetzlich sind, sind ihnen die spektroskopischen Methoden bei der Strukturanalyse überlegen. Durch UV- und IR-Spektroskopie konnten zwar nur Anzahl<sup>[58]</sup> bzw. Konfiguration<sup>[77]</sup> der Doppelbindungen ermittelt werden, doch ließ sich durch Protonenresonanzspektroskopie neben der Konfiguration<sup>[78]</sup> bei einigen Polyensäuren auch die Position der Doppelbindungen festlegen<sup>[79, 80]</sup>. Systematische Untersuchungen mit kompletten Serien von Octadecen- und Octadecadiensäuren zeigten, daß die Protonenresonanzspektren eine Unterscheidung zwischen Stellungsisomeren nur dann zweifelsfrei zulassen, wenn sich die Doppelbindungen nicht in der Mitte des Moleküls befinden<sup>[81]</sup>. Durch Anwendung von Verschiebungsreagentien kann diese Schwierigkeit jedoch überwunden werden<sup>[80]</sup>.

Erfolgversprechend für die Strukturanalyse von ungesättigten Fettsäuren ist auch die Massenspektrometrie. Aufgrund der leichten, elektronenstoßinduzierten Wanderungen der Doppelbindungen ergeben zwar Polyensäuren selbst keine Fragmentierungsmuster, aus denen sich Anzahl und Positionen der Doppelbindungen feststellen lassen, wohl aber ihre Derivate. Durch Reaktionen an den Doppelbindungen stellt man Verbindungen her, die bevorzugt zwischen den Kohlenstoffatomen der ursprünglichen Doppelbindungen spalten und so zu charakteristischen Fragmenten mit genügend großer Intensität führen.

Untersuchungen dieser Art sind meistens an Säuren mit einer Doppelbindung durchgeführt worden. Die dabei verwendeten Derivate sind aber überwiegend nicht für Polyensäuren zu übernehmen, da die Fragmentierungsschemata dann zu kompliziert werden<sup>[82]</sup>. Bisher sind nur die Methyl-<sup>[82, 83]</sup> und Trimethylsilyl-<sup>[82]</sup> zur Strukturbestimmung von Polyensäuren mit bis zu fünf Doppelbindungen herangezogen worden. Die Primärfragmente beider Derivate tendieren dazu, ihre Etherreste abzuspalten; dies geschieht bei den Trimethylsilyl-Derivaten in vorhersehbarer Weise<sup>[82]</sup>. Die Folgefragmente besitzen von den jeweils vicinalen Trimethylsilylresten nur noch einen. Bei den Primärfragmenten der Methylether-Derivate dagegen werden alle Methoxygruppen mit etwa gleicher Wahrscheinlichkeit abgespalten, so daß eine Vielzahl von Folgefragmenten mit ungefähr gleicher Häufigkeit auftritt<sup>[82, 83]</sup>. Daher liegen die für die Lokalisation der Doppelbindungen charakteristischen Fragmente in den Massenspektren der Tri-

methoxysilyl-Derivate mit wesentlich höheren Intensitäten vor als in den Massenspektren der Methylether-Derivate.

Eine Möglichkeit, auch ohne chemische Modifikation der Doppelbindungen ein aussagekräftiges Fragmentierungsmuster zu erhalten, ist vor einiger Zeit diskutiert worden<sup>[84]</sup>. Werden anstelle der ungesättigten Säuren oder ihrer Ester substituierte Amide eingesetzt, so soll aufgrund der Fixierung der positiven Ladung am Stickstoff die elektronenstoßinduzierte Wanderung der Doppelbindungen vermindert werden. Dies konnte inzwischen für Monoensäuren bewiesen werden<sup>[85]</sup>.

Die Strukturbestimmung ungesättigter Fettsäuren durch die Massenspektrometrie setzt zwar eine reine Substanz voraus, kommt aber mit wenigen Mikrogramm aus; daher bietet sich die Kombination Gaschromatographie-Massenspektrometrie für die Analyse von Gemischen an. Die Erwartungen werden allerdings noch nicht erfüllt: es gelingt nicht, ein Polyensäuregemisch so zu derivatisieren, daß anschließend alle Komponenten im gleichen Verhältnis vorliegen wie vor der Derivatisierung, und außerdem lassen sich bisher diese Derivate gaschromatographisch nicht so gut trennen wie die Polyensäuren selbst<sup>[82]</sup>.

## 6. Stoffwechsel

### 6.1. Biosynthese

In Mikroorganismen, Pflanzen und Tieren werden die *gesättigten* Fettsäuren von Acetyl-CoA ausgehend über den gleichen Stoffwechselweg aufgebaut. Die für diese *de-novo*-Synthese benötigten Enzyme liegen in Hefen<sup>[86]</sup>, unter heterotrophen Wachstumsbedingungen in der Alge *Euglena gracilis*<sup>[87]</sup> sowie im Tierreich<sup>[88, 89]</sup> in Form eines Multienzymkomplexes – der Fettsäure-Synthetase – vor; aus Bakterien<sup>[90]</sup> und Pflanzen<sup>[91]</sup> wurden stattdessen die einzelnen Enzyme isoliert. Das Endprodukt der *de-novo*-Synthese ist in tierischen Zellen hauptsächlich Palmitinsäure ( $C_{16}H_{32}COOH$ ) neben kleineren Mengen an Myristin- ( $C_{14}H_{28}COOH$ ) und Stearinsäure ( $C_{18}H_{36}COOH$ )<sup>[89]</sup>.

Diese *gesättigten* Säuren dienen als Vorstufen für die Biosynthese der *ungesättigten* Säuren. Da hierbei die Doppelbindungen unabhängig von der Kettenverlängerung eingeführt werden, sind für diesen Stoffwechselweg zwei weitere Enzymsysteme notwendig:

1. die *Desaturasen*, die in einer Sauerstoff-abhängigen Reaktion die *cis*-Doppelbindungen einführen und
2. die *Enzyme der Kettenverlängerung*, die die Endprodukte der *de-novo*-Synthese und der Desaturase-Reaktion um weitere  $C_2$ -Einheiten verlängern.

#### 6.1.1. Die aerobe Bildung von Doppelbindungen

Mit Ausnahme der obligaten und fakultativen Anaerobier ist überall in der Natur die Einführung der Doppelbindungen in die Kohlenwasserstoffreste von Fettsäuren unabhängig von den Reaktionen der *de-novo*-Synthese. In den Anaerobiern werden die Doppelbindungen bereits während des Aufbaus des Kohlenstoffskeletts durch die Fettsäure-Synthetase *anaerob* durch Abspaltung von Wasser aus hydroxylierten Zwischenprodukten gebildet<sup>[92]</sup>. Eine weitere Kettenverlängerung und das Vorkommen von Desaturasen wurden in diesen Organismen nicht beobachtet.

Der Mechanismus der Bildung von isolierten *cis*-Doppelbindungen innerhalb einer fertigen Kohlenstoffkette durch Desaturasen wurde dagegen noch nicht vollständig geklärt. Soweit bekannt, ist er für Mikroorganismen<sup>[92]</sup>, Pflanzen und Tiere<sup>[93–96]</sup> im Prinzip gleich (Abb. 8). Die Reaktion ist streng *aerob*, der Sauerstoff kann nicht durch andere Elektronenacceptoren ersetzt werden; Reduktionsäquivalente werden durch NADH oder NADPH bereitgestellt. Diese Tatsachen sprechen für einen Mechanismus, wie er bei den von mischfunktionellen Oxygenasen katalysierten Reaktionen abläuft<sup>[97]</sup>. Hydroxylierte Verbindungen als Zwischenprodukte ließen sich aber nicht nachweisen<sup>[98, 99]</sup>.

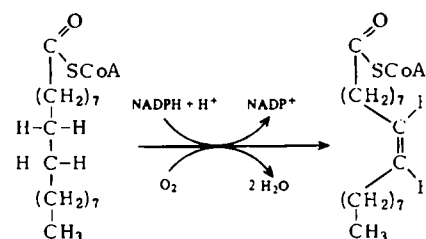


Abb. 8. Aerobe Bildung einer Doppelbindung.

Die Entfernung der Wasserstoffatome bei der Bildung der *cis*-Doppelbindung geschieht streng stereospezifisch. Dies wurde zuerst für die Überführung von tritierten Stearinsäuren in Ölsäure in *Corynebacterium diphtheriae* nachgewiesen<sup>[100]</sup>. Von beiden prochiralen Zentren, an C-9 und C-10, werden bei der Bildung der Doppelbindung stereospezifisch die *D*-Wasserstoffatome entfernt (Abb. 9). Das Gleiche ergab sich bei Arbeiten mit der Alge *Chlorella vulgaris* und mit Hühnerleber<sup>[99, 101, 102]</sup>. In diesen Experimenten wurde die Synthese der Ölsäure aus Stearinsäure bzw. der Linolsäure aus Ölsäure untersucht. Der stereochemische Ablauf war sowohl bei der Einführung der ersten als auch der zweiten Doppelbindung der gleiche wie im bakteriellen System. Die entfernten Wasserstoffatome besaßen zueinander *erythro*-Konfiguration, und darüber hinaus wurden von den vier möglichen immer nur die beiden Wasserstoffatome mit der *D*-Konfiguration eliminiert. Die kinetischen Isotopeneffekte<sup>[102, 103]</sup> lassen die Deutung zu, daß beide Wasserstoffatome gleichzeitig entfernt werden. Hierdurch wäre verständlich, warum man bisher vergeblich nach einem oxygenierten Zwischenprodukt gesucht hat.

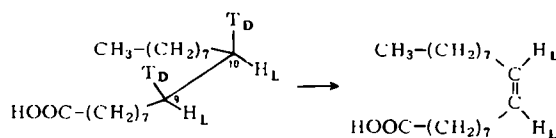


Abb. 9. Stereochemie der Wasserstoffeliminierung bei der Desaturase-Reaktion.

Obwohl die Carboxylgruppe der Säuren an der Bildung der Doppelbindungen nicht direkt beteiligt ist, werden Säuren nur dann von den Desaturasen umgesetzt, wenn die Carboxylgruppe nicht in freier Form vorliegt. In tierischen Zellen<sup>[95]</sup> und Bakterien<sup>[100, 104]</sup> sind nur die Coenzym-A-Ester geeignete Substrate, während in Pflanzen Desaturasen gefunden wurden, die „acyl carrier protein = ACP“-Derivate der Säuren erfordern<sup>[93, 105]</sup>. Ebenfalls im Gegensatz zu tierischen Zellen ist es für Mikroorganismen und Pflanzen in einigen Fällen nachgewiesen worden, daß Doppelbindungen auch dann noch in Fettsäuremolekülen erzeugt werden können, wenn diese schon als Acylreste Bestandteile komplexer Lipide sind<sup>[106]</sup>.

Die Beteiligung einer Elektronentransportkette, d. h. mehrerer Proteine, die die Elektronen vom Elektronendonator NADH oder NADPH zum Elektronenacceptor  $O_2$  transportieren, ist für einige Desaturasen gesichert. Am genauesten ist ein Desaturasekomplex der Alge *Euglena gracilis* bekannt<sup>[105]</sup>, da in diesem Organismus die beteiligten Proteine im Gegensatz zu allen anderen bisher untersuchten Desaturasekomplexen nicht an Membranen gebunden sind.

Wie in *Euglena gracilis* sind auch in der Rattenleber drei Proteine an der Reaktion beteiligt (Abb. 10): Jeweils ein Flavoprotein, das die reduzierten Pyridinnucleotide oxidiert und dabei die Elektronen auf das zweite Protein, Ferredoxin in *Euglena gracilis* bzw. Cytochrom  $b_5$  in der Rattenleber, überträgt. Beim dritten Protein handelt es sich sehr wahrscheinlich um das eigentliche  $O_2$ -aktivierende Enzym, das die Desaturaseaktivität besitzt. In der Rattenleber wird es durch Cyanid gehemmt und auf Grund dieser Eigenschaft als „cyanide sensitive factor = CSF“ bezeichnet<sup>[107]</sup>.

Diese beiden bisher eingehender untersuchten Desaturasekomplexe katalysieren die Umwandlung von aktivierter Stearinsäure in aktivierte Ölsäure. Die Bildung von Ölsäure ist aber erst der erste Schritt der Biosynthese von mehrfach ungesättigten Fettsäuren aus Stearinsäure; neben Kettenverlängerungen werden zusätzliche Doppelbindungen im Polyallylrhythmus eingeführt. Es gibt Hinweise, daß hieran unterschiedliche Desaturaseproteine mit ausgeprägter Substrat- und Wirkungsspezifität beteiligt sind<sup>[96]</sup>.

Ein starkes Indiz für die Existenz von Desaturasen mit unterschiedlicher Substratspezifität ist das Fettsäuremuster verschiedener Organismen. Bakterien enthalten nur einfach ungesättigte Säuren<sup>[108]</sup>. Sie synthetisieren hauptsächlich Palmitolein- und/oder Ölsäure aus Palmitin- bzw. Stearinsäure, können aber keine weiteren Doppelbindungen in diese Monoensäuren einführen. Pflanzenzellen sind hierzu imstande; sie bilden aus Stearinsäure Öl-, Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure<sup>[109]</sup>. Tierische Zellen wiederum vermögen keine zweite und dritte

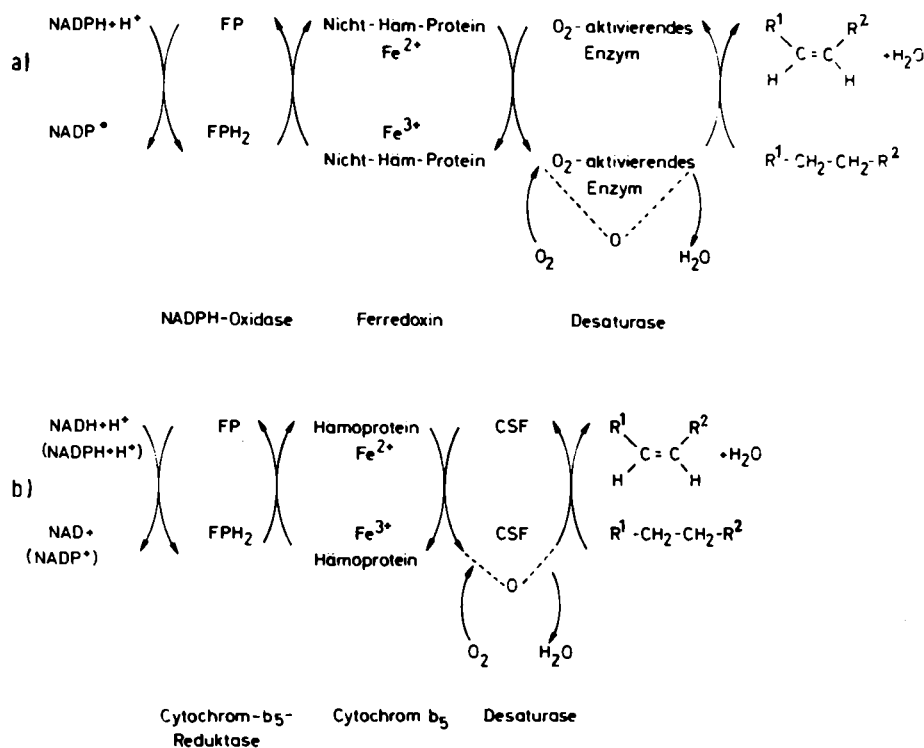


Abb. 10. Elektronentransportkette für die Sauerstoffaktivierung bei der Desaturase-Reaktion a) in *Euglena gracilis* (nach [92]), b) im tierischen Organismus. FP = Flavoprotein, CSF = „cyanide sensitive factor“.

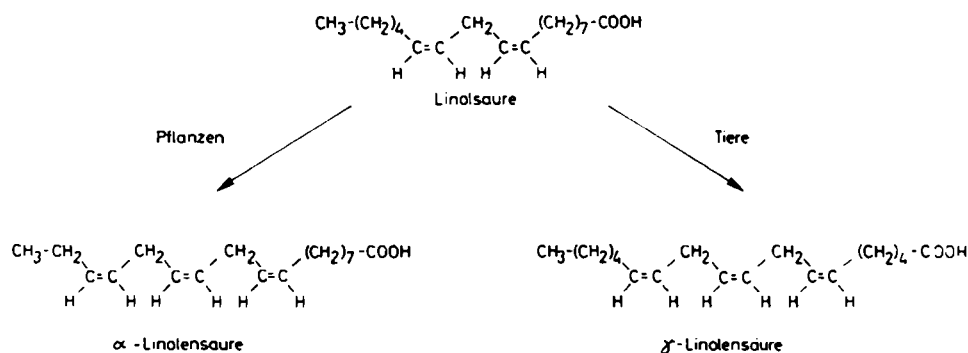


Abb. 11. Zur Wirkungsspezifität der Desaturasen. Bildung von  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Linolensäure aus Linolsäure.



Doppelbindung in das Methylen der Ölsäure einzuführen<sup>[110]</sup>, synthetisieren dagegen noch stärker ungesättigte Säuren aus Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure, wenn diese mit der Nahrung zugeführt werden<sup>[111, 112]</sup>.

Die ausgeprägte Wirkungsspezifität der Desaturasen läßt sich am Beispiel der Bildung von  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Linolensäure aus Linolsäure demonstrieren (Abb. 11). In Pflanzen wird Linolsäure durch Einführung der dritten Doppelbindung in Position 15,16 in  $\alpha$ -Linolensäure überführt – eine Reaktion, die der tierischen Zelle nicht möglich ist. Letztere kann aber im Gegensatz zu den Pflanzen die dritte Doppelbindung in Stellung 6,7 der Linolsäure einführen und damit  $\gamma$ -Linolensäure synthetisieren.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse über Substrat- und Wirkungsspezifität von Desaturasen lassen vermuten, daß für die Biosynthese der 4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure sogar sechs Desaturasen erforderlich sind.

### 6.1.2. Kettenverlängerung

Die Kettenverlängerung der in der de-novo-Synthese an der Fettsäure-Synthetase gebildeten Fettsäuren ist ein Stoffwechselprozeß, der in vielen eukaryoten Mikroorganismen<sup>[113, 114]</sup> und im Tierreich zu finden ist<sup>[111, 112, 115–117]</sup>. Ob Bakterien und Pflanzen auch Enzyme für eine von der de-novo-Synthese getrennte Kettenverlängerung besitzen, ist nicht geklärt. In Pflanzenwachsen und Bakterienarten mit ungewöhnlich langen Fettsäuren ist gelegentlich eine Malonyl-CoA-abhängige Kettenverlängerung beobachtet worden<sup>[118]</sup>. Außerdem gibt es Hinweise, daß auch an der Biosynthese der  $C_{18}$ -Säuren in Pflanzen die Kettenverlängerung neben der de-novo-Synthese beteiligt ist<sup>[119]</sup>.

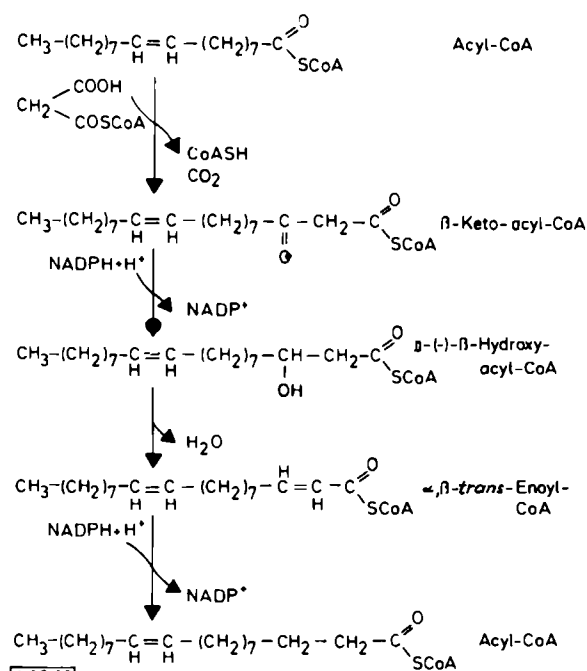


Abb. 12

Abb. 12. Ablauf der Kettenverlängerung um zwei Kohlenstoffatome am Beispiel der Ölsäure.

Die Enzyme der Kettenverlängerung befinden sich in den tierischen Zellen ebenso wie die Desaturasen an den Membranen des endoplasmatischen Reticulums<sup>[115–117]</sup>. Sie konnten bisher nicht isoliert werden. Alle heute bekannten Eigenschaf-

ten sind durch Versuche mit Membranfragmenten des endoplasmatischen Reticulums (Mikrosomenfraktion) gewonnen worden. Der Mechanismus der Kettenverlängerung wurde dabei aufgeklärt<sup>[115, 116]</sup> (Abb. 12): Substrate sind die Coenzym-A-Ester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, die im ersten Schritt mit Malonyl-CoA kondensieren. Die Carboxylgruppe des Malonyl-CoA wird dabei als CO<sub>2</sub> frei. Das Produkt dieser Kondensationsreaktion ist ein β-Ketothioester, der in den folgenden drei Schritten über einen D-(–)-β-Hydroxy- und einen α,β-trans-Enoyl-thioester in die Acyl-CoA-Verbindung überführt wird, die sich vom Ausgangsmaterial um zwei zusätzliche Methylengruppen unterscheidet. Demnach werden die gleichen Reaktionen wie bei der de-novo-Synthese an der Fettsäure-Synthetase durchlaufen. In beiden Fällen wird jeweils in einem Zyklus von vier Reaktionen das Kohlenstoffgerüst um zwei Kohlenstoffatome verlängert. Dies ist der Grund, warum sowohl die in der Natur vorkommenden gesättigten als auch die ungesättigten Fettsäuren eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen aufweisen. Die Kettenverlängerung unterscheidet sich jedoch von der de-novo-Synthese grundsätzlich dadurch, daß alle Zwischenverbindungen nicht enzymgebunden sind, sondern als CoA-Ester vorliegen<sup>[115, 116]</sup>.

Die meisten Studien über die Kettenverlängerung sind mit der Mikrosomenfraktion aus Rattenleber durchgeführt worden. Dabei hat sich gezeigt, daß das Optimum der Substratspezifität der beteiligten Enzyme für *gesättigte* Säuren bei 10–16 Kohlenstoffatomen liegt<sup>[115]</sup>. Enthalten Fettsäuren mit mehr als 16 Kohlenstoffatomen aber mindestens zwei Doppelbindungen, so werden sie ebenso schnell oder sogar besser als die kürzeren, gesättigten Säuren umgesetzt<sup>[115, 116]</sup>. Die Positionen der Doppelbindungen haben dabei einen zusätzlichen Einfluß. Je kürzer das Carboxylende – d. h. je kleiner z (Abb. 1) – ist, desto besser werden die ungesättigten Säuren verlängert<sup>[116]</sup>.

Ob für jede der vier Reaktionen der Kettenverlängerung nur ein Enzym mit einer geringen oder aber mehrere Enzyme mit größerer Kettenlängenspezifität vorkommen, ist weitgehend ungeklärt. Lediglich für das endoplasmatische Reticulum des Mäusegehirns hat man zeigen können, daß es drei unabhängige Verlängerungssysteme gibt, die streng spezifisch für Kettenlängen von 16, 18 und 20 Kohlenstoffatomen sind<sup>[120]</sup>.

Neben der bisher beschriebenen mikrosomalen Kettenverlängerung ist auch ein weitverbreitetes mitochondriales Enzymsystem bekannt<sup>[121, 122]</sup>. Es verwendet Acetyl-CoA anstelle von Malonyl-CoA als C<sub>2</sub>-Donor<sup>[123]</sup>. Die Reaktionssequenz ist von dieser Ausnahme abgesehen gleich. Bei den ersten drei Schritten der Acetyl-CoA-abhängigen Kettenverlängerung in Mitochondrien scheint es sich um die Umkehrung der Reaktionen der β-Oxidation zu handeln. Die vierte Reaktion, die Reduktion des α,β-trans-ungesättigten CoA-Esters, wird wie bei der Kettenverlängerung im endoplasmatischen Reticulum durch eine 2-Enoyl-CoA-Reduktase katalysiert<sup>[122, 124]</sup>. Dadurch wird die Umkehrung der β-Oxidation thermodynamisch möglich<sup>[122]</sup>.

Die Funktion der mitochondrialen Kettenverlängerung sowie ihr quantitativer Beitrag zur Synthese von Fettsäuren ist umstritten. Gegen eine wichtige Rolle bei der Biosynthese der ungesättigten Fettsäuren sprechen in erster Linie zellökonomische Gründe. Da die Desaturase-Reaktion in tierischen Zellen ausschließlich auf die Mikrosomenfraktion beschränkt ist, müßten die Substrate und Produkte dieser Reaktion vor

der Kettenverlängerung in die Mitochondrien gebracht und danach aus ihnen entfernt werden. Die innere Mitochondrienmembran ist aber für CoA-Ester nicht permeabel<sup>[125]</sup>; letztere müßten demnach vor jedem Transportschritt in die Carnitinester überführt werden<sup>[126]</sup>. Diese Transportvorgänge sind bei der Kettenverlängerung durch die mikrosomalen Enzyme nicht notwendig. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Funktion der mitochondrialen Kettenverlängerung im Energiestoffwechsel zu suchen ist<sup>[122]</sup>. Ein quantitativer Vergleich mit Zellfraktionen aus Schweineleber hat gezeigt, daß die Aktivität der mikrosomalen Kettenverlängerung fünfmal so groß ist wie die der mitochondrialen Kettenverlängerung<sup>[122a]</sup>.

### 6.1.3. Fettsäurefamilien und -muster

Durch Zusammenwirken der Enzymsysteme für die Kettenverlängerung und die Einführung von *cis*-Doppelbindungen können von einer Säure ausgehend eine Vielzahl von ungesättigten Fettsäuren entstehen. Sie unterscheiden sich voneinander durch die Kettenlängen sowie durch Anzahl und Positionen der Doppelbindungen. Da die in tierischen Geweben vorhandenen Desaturasen die Bildung von Doppelbindungen nur im „Carboxylende“ katalysieren können, und da die Kettenverlängerung an der Carboxylgruppe geschieht, besitzen alle die ungesättigten Säuren des tierischen Organismus, die sich durch Kettenverlängerung und Desaturierung aus derselben Ausgangssäure gebildet haben, das gleiche „Methylende“. Die biosynthetische Verwandtschaft spiegelt sich in der Struk-

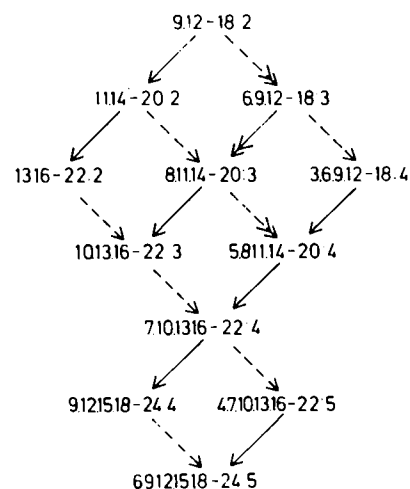


Abb. 13. Denkbare Biosynthesewege der Fettsäuren der Linolsäurefamilie. Beteiligte Reaktionen: Kettenverlängerung ( $\rightarrow$ ) und Desaturase-Reaktion ( $\dashrightarrow$ ). Die Doppelpfeile markieren den bevorzugten Bildungsweg der Arachidonsäure (5,8,11,14-Eicosatetraensäure) aus Linolsäure in der Ratte (Abkürzungen siehe Tabelle 1).

Untersuchungen mit der Mikrosomenfraktion von Rattenleber haben es wahrscheinlich gemacht, daß sowohl die unterschiedliche Umsetzungsgeschwindigkeit einzelner Säuren in konkurrierenden Reaktionen<sup>[116]</sup> als auch die unterschiedliche kompetitive Hemmung, die Glieder einer Fettsäurefamilie auf die Reaktionen von Säuren einer anderen Fettsäurefamilie ausüben<sup>[127]</sup>, die qualitative und quantitative Fettsäurezusammensetzung – das Fettsäuremuster – einer Zelle beeinflussen.

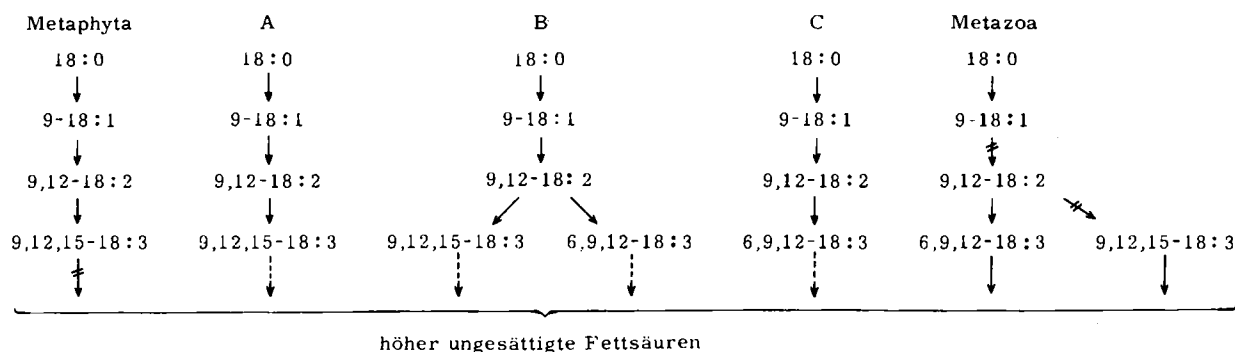


Abb. 14. Vergleich der Biosynthesewege für ungesättigte Fettsäuren in verschiedenen Mikroorganismen mit den Synthesewegen in Pflanzen und höheren Tieren. Gruppe A: Mikroorganismen, die wie die Pflanzen  $\alpha$ -Linolensäure bilden (z. B. *Pyrrophyta*, *Ascomycetes*, *Basidiomycetes*, Hefen, sowie *Chlorococcales*). Gruppe B: Mikroorganismen, die sowohl  $\alpha$ - als auch  $\gamma$ -Linolensäure synthetisieren (z. B. *Rhodophyta*, *Euglenophyta*, *Phaeophyta*, *Vorocales*, *Chytridiomycetes*, *Oomycetes* und viele Spezies der *Cyanophytae*). Gruppe C: Mikroorganismen, die wie die tierischen Zellen Linolsäure in  $\gamma$ -Linolensäure überführen (z. B. *Zygomycetes*, *Sarcodina*, *Zoomastigophora* sowie *Ciliophora*).  $\nrightarrow$ : Reaktionen, die aufgrund fehlender Enzyme nicht ablaufen.  $\dashrightarrow$ : Reaktionen, die in einigen, aber nicht allen Mikroorganismen dieser Gruppe ablaufen.

tur wider. Man faßt alle Säuren mit gleichem Methylende in einer „Fettsäurefamilie“ (Fettsäuretyp) zusammen und benennt diese nach der Ausgangssäure<sup>[111]</sup>. Palmitolein-, Öl-, Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure sind die wesentlichen Ausgangssubstrate für die Biosynthese von hochungesättigten Fettsäuren im tierischen Organismus.

Die Anzahl der Möglichkeiten für den Biosyntheseweg einer bestimmten Polyensäure wird um so größer, je länger die Säure ist und je mehr Doppelbindungen sie enthält. Auf welchem dieser vielen Wege eine ungesättigte Fettsäure gebildet wird, hängt von der Reihenfolge der Desaturase- und Kettenverlängerungsschritte ab, die sich in verschiedenen Organismen unterscheiden können (siehe Abb. 13).

Die unterschiedliche Fähigkeit zur Synthese von ungesättigten Fettsäuren ist bei Mikroorganismen mehrfach zur Bestimmung ihrer phylogenetischen Verwandtschaft herangezogen worden<sup>[114]</sup>. Betrachtet man zunächst nur die Möglichkeit, in Linolsäure eine dritte Doppelbindung einzuführen, dann ergeben sich drei Gruppen (Abb. 14). In Gruppe A befinden sich die Organismen, die aus Linolsäure  $\alpha$ -Linolensäure bilden und damit zu der Reaktion fähig sind, die für den Fettsäurestoffwechsel von Pflanzen typisch ist. Die Organismen der Gruppe C können, wie auch die tierischen Zellen, Linolsäure nur in  $\gamma$ -Linolensäure überführen. In Gruppe B befinden sich alle die Mikroorganismen, die sowohl  $\alpha$ - als auch  $\gamma$ -Linolensäure zu synthetisieren vermögen. Bezieht man in diesen Ver-

gleich auch noch die unterschiedlichen Fähigkeiten zur Synthese höher ungesättigter Fettsäuren ein, d. h. die Bildung weiterer Doppelbindungen und die Kettenverlängerung, dann gelangt man zu einem Schema, das mit dem der phylogenetischen Entwicklung nach *Klein und Cronquist*<sup>[128]</sup> gut übereinstimmt.

## 6.2. Oxidation

Die ungesättigten Fettsäuren werden ebenso wie die gesättigten Fettsäuren in den Mitochondrien durch  $\beta$ -Oxidation abgebaut<sup>[116]</sup>. Hierunter versteht man eine Reaktionsfolge von vier Schritten, durch die jeweils die beiden ersten Kohlenstoffatome vom Carboxylende einer aktivierten Fettsäure als Acetyl-CoA abgespalten werden<sup>[129]</sup>. Dieser Vorgang wiederholt sich so lange, bis die beiden letzten Kohlenstoffatome des Methylendes der Fettsäure als Acetyl-CoA übrig bleiben. Die Schritte der  $\beta$ -Oxidation in den Mitochondrien sind ihrem Mechanismus nach die Umkehrung der vier Reaktionen der de-novo-Synthese im Cytoplasma und der Kettenverlängerung in den Mikrosomen. Allerdings wird für den Aufbau Malonyl-CoA verwendet, während die jeweils abgespaltenen zwei Kohlenstoffatome als Acetyl-CoA freigesetzt werden.

Aufgrund der *cis*-Doppelbindungen der ungesättigten Fettsäuren treten bei ihrer  $\beta$ -Oxidation Zwischenprodukte auf, die beim Abbau der gesättigten Säuren nicht vorkommen<sup>[116, 130]</sup>. Bisher wurde angenommen, daß es sich hierbei um 2-*cis*- und 3-*cis*-Enoyl-CoA-Verbindungen handelt. Diese Thioester können durch zusätzliche Reaktionen in „normale“  $\beta$ -Oxidationszwischenprodukte überführt werden<sup>[131]</sup>.

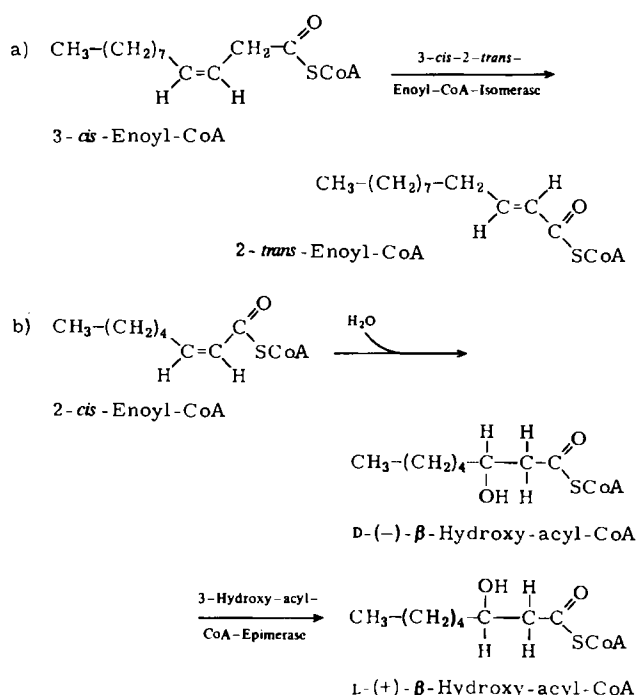


Abb. 15. Reaktionen, die die für den Abbau von ungesättigten Fettsäuren spezifischen Zwischenprodukte 2-*cis*-Enoyl-CoA-Ester (a) und 3-*cis*-Enoyl-CoA-Ester (b) an den  $\beta$ -Oxidationszyklus gesättigter Fettsäuren anschließen.

3-*cis*-Enoyl-CoA-Verbindungen werden dabei zu 2-*trans*-Enoyl-CoA-Verbindungen isomerisiert (Abb. 15a). 2-*cis*-Enoyl-CoA-Ester lagern zunächst Wasser an und bilden D-(-)-Hydroxyacyl-CoA-Verbindungen, die anschließend in die L-(+)-Form überführt werden und damit ebenfalls Anschluß an den  $\beta$ -Oxidationszyklus finden (Abb. 15b).

Neuere Untersuchungen über die Substratspezifität von Acyl-CoA-Dehydrogenasen aus Rinderleber deuten darauf hin, daß ungesättigte Fettsäuren nicht bis zu 2-*cis*-Enoyl-CoA-Estern, sondern nur bis zu 4-*cis*-Enoyl-CoA-Estern durch  $\beta$ -Oxidation abgebaut werden<sup>[132]</sup>. Der weitere Abbau kann dann erst erfolgen, wenn die Doppelbindung in Position 4 reduziert worden ist. Ein Enzym – 4-Enoyl-CoA-Reduktase –, das diese Reaktion katalysiert, wurde in tierischer Leber gefunden<sup>[67, 133]</sup>.

Im Gegensatz zur  $\beta$ -Oxidation von gesättigten Fettsäuren<sup>[134]</sup> findet man bei vielen mehrfach ungesättigten Fettsäuren einen partiellen Abbau; d. h. es häufen sich nachweisbare Mengen an Zwischenprodukten an<sup>[11, 135, 136]</sup>. Diese unterscheiden sich von den Ausgangssäuren durch Verlust der ersten Doppelbindung und/oder durch Kettenverkürzung. Dabei geht die erste Doppelbindung immer nur dann verloren, wenn sie sich in Position 4 befindet<sup>[67, 136]</sup>.

Über Regulationsmechanismen beim Abbau von ungesättigten Fettsäuren ist bisher nichts bekannt.

## 7. Biologische Funktionen

Seit den Fütterungsversuchen von *Burr und Burr* 1929 ist bekannt<sup>[137]</sup>, daß einige ungesättigte Fettsäuren lebensnotwendige Nahrungsbestandteile für die Ratte sind. Diese bedeutsame Beobachtung wurde in den folgenden drei Jahrzehnten in vielen Studien bestätigt und auf andere Tierspezies ausgedehnt. In ausführlichen Übersichtsarbeiten sind die Symptome des Mangels an essentiellen Fettsäuren beschrieben worden<sup>[138]</sup>. 1958 wurde erstmals auch bei Kindern die „Essentialität“ von ungesättigten Fettsäuren beobachtet<sup>[139]</sup>. Vor wenigen Jahren hat man dann auch Fettsäuremangelsymptome bei Patienten festgestellt, die längere Zeit parenteral ernährt wurden<sup>[140]</sup>.

Als schwierig erwies sich insbesondere der Nachweis, welche ungesättigten Fettsäuren essentiell sind. Untersuchungen über die Biosynthese der ungesättigten Fettsäuren (Abschnitt 6.1.1) haben gezeigt, daß der tierische Organismus die Ölsäure noch selbst aufbauen kann, die Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure aber nicht. Es fehlen demnach die für die Einführung der zweiten und dritten Doppelbindung in das Methylende der Ölsäure erforderlichen Desaturasen. Werden Linol- und/oder  $\alpha$ -Linolensäure dem tierischen Organismus mit der Nahrung zugeführt, so synthetisiert er die höheren Glieder beider Fettsäurefamilien durch Einführung weiterer Doppelbindungen und Kettenverlängerung wieder selbst (Abschnitt 6.1.3).

Würde man hieraus versuchen, eine Definition des Begriffes „essentielle Fettsäuren“ abzuleiten, dann wären im strengen Sinne nur Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure essentiell, da alle anderen hochungesättigten Fettsäuren bei der Zufuhr geeigneter Vorstufen von tierischen Organismen aufgebaut werden können. Man ist jedoch bei der Festlegung des Begriffsinhalts des Ausdrucks „essentielle Fettsäuren“ einen anderen Weg gegangen und hat die Wirksamkeit der einzelnen Säuren beim Ausgleich der Symptome des Fettsäuremangels miteinander verglichen<sup>[141]</sup>. Dabei stellte sich heraus, daß es in erster Linie Säuren der Linolsäurefamilie sind, bei deren Gabe sich die Symptome des Fettsäuremangels zurückbilden. Als wirksamste Säure erwies sich die Arachidonsäure<sup>[142]</sup>.

Es ist bis heute nicht völlig geklärt, an welchen Reaktionen des Stoffwechsels oder an welchen Strukturelementen der Zelle

ein Fehlen von essentiellen Fettsäuren pathologische Veränderungen auslöst. Es haben sich jedoch in der letzten Zeit zwei Schwerpunkte ergeben, die entscheidende Beiträge zu diesem Thema liefern konnten. Ungesättigte Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen und drei oder vier Doppelbindungen sind die Vorstufen für die Substanzklasse der Prostaglandine<sup>[143]</sup> (Abb. 16). Ihre physiologischen Wirkungen sind so vielfältig, daß häufig vermutet wird, ihre Beziehung zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren reiche aus, deren essentiellen Charakter zu erklären.

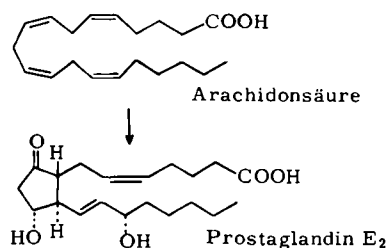


Abb. 16. Bildung von Prostaglandin E<sub>2</sub> aus Arachidonsäure.

Das zweite Gebiet, das wichtige Erkenntnisse über die biologische Funktion der ungesättigten Fettsäuren geliefert hat, ist die Membranbiologie. In dem Maße, in dem sich die Ansicht durchsetzt, daß Membranen keine statischen, sondern dynamische Strukturen sind, deren biologische Eigenschaften von beiden Grundbausteinen – Proteinen und Lipiden – abhängen, ziehen die Membranlipide und mit ihnen die ungesättigten Fettsäuren stärkeres Interesse auf sich.

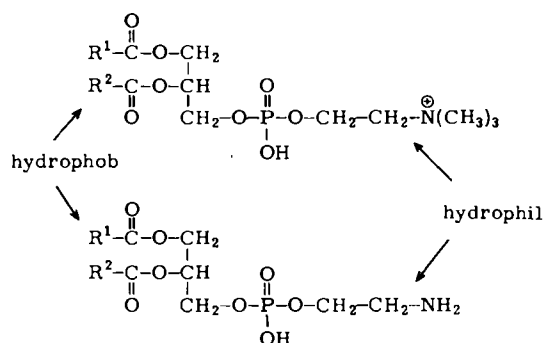


Abb. 17. Struktur der beiden häufigsten Phospholipide. Oben: Phosphatidylcholin (Lecithin); unten: Phosphatidylaminoäthanol (Kephalin). R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sind langkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylreste.

Die Membranlipide sind von ihrem chemischen Aufbau her gesehen sehr heterogen<sup>[144]</sup>. Dies trifft nicht nur auf den hydrophilen Molekülteil zu, sondern in noch stärkerem Maße auf den hydrophoben, d. h. die Fettsäurereste. Die mengenmäßig wichtigsten Membranlipide sind die Phospholipide (Abb. 17), die sich dadurch auszeichnen, daß sie einen höheren Gehalt an ungesättigten Fettsäuren als andere Lipide aufweisen<sup>[144]</sup>.

Die Annahme, daß Membranlipide die Aufgabe haben, eine apolare Phase zwischen wäßrigen Bereichen zu bilden und als starre Matrix für die biologisch aktiven Proteine zu dienen<sup>[145]</sup>, ist modifiziert worden. Man diskutiert heute bei so unterschiedlichen biologischen Eigenschaften von Membranen und Vorgängen an Membranen, z. B. der Permeabilität<sup>[146]</sup>, den Transportvorgängen<sup>[147]</sup>, der Kontaktinhibierung<sup>[148]</sup>, der Reizleitung in Nerven<sup>[130, 149]</sup>, den enzymatischen Reaktionen<sup>[150]</sup> und der zellulären Immunreaktion<sup>[151]</sup>, daß sie von der Anwesenheit und dem physikalischen Zustand der Membranlipide abhängig sind. Der Phasenzustand und die

Umwandlungstemperatur von reversiblen Phasenänderungen der Lipide wiederum werden maßgeblich von der Kettenlänge sowie der Anzahl und den Positionen von Doppelbindungen der Fettsäuren in den Lipiden bestimmt (Abschnitt 3).

Reversible Phasenumwandlungen, wie man sie an Modellmembranen – Monolayer, Bilayer, Liposomen – untersucht hatte<sup>[28, 30, 31, 149, 152, 153]</sup>, spielen sich auch in biologischen Membranen ab<sup>[29–31, 153]</sup>. Außerdem gibt es erste experimentelle Hinweise, daß die Lipidstruktur die Proteinkonformation beeinflusst<sup>[154]</sup>. Es wird gegenwärtig diskutiert, daß die aus Phasenänderungen der Lipide resultierenden Änderungen der Membraneigenschaften es der Zelle oder Zellorganellen ermöglichen, sich veränderten Beanspruchungen anzupassen. Man stellt sich also vor, daß durch Änderung eines äußeren Parameters Strukturänderungen in der Membran ausgelöst werden, die ihrerseits wiederum zu einer Funktionsänderung der Membran führen<sup>[149, 153]</sup>. Eine wesentliche Aufgabe der ungesättigten Fettsäuren in den Lipiden der biologischen Membranen wäre es demnach, reversible Phasenänderungen der Membranlipide im physiologischen Temperaturbereich zu ermöglichen.

Die verwirrende Heterogenität der Membranlipide in verschiedenen Membrantypen<sup>[144]</sup>, aber auch innerhalb einer Membran, war bisher kaum deutbar; erst die skizzierten Zusammenhänge zwischen der Lipidzusammensetzung, reversiblen Phasenänderungen und dem „Funktionieren“ einer Membran geben dieser Vielfalt einen Sinn.

Unter diesem Gesichtspunkt ist der außergewöhnlich hohe Anteil von sehr hochungesättigten Fettsäuren – 4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure oder 5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure – in den Phospholipiden der Photorezeptormembran des Auges von Vertebraten<sup>[155]</sup> und Evertrebraten<sup>[156]</sup> von besonderem Interesse. Dieses Fettsäuremuster erlaubt die Annahme, daß der Sehfärbstoff Rhodopsin eine Umgebung von großer Beweglichkeit besitzt<sup>[157]</sup>. Diese Hypothese wird gestützt durch Versuche mit polarisationsoptischen Methoden, in denen gezeigt wurde, daß Rhodopsin Rotationsbewegungen mit einer Relaxationszeit von 20 µs in der Photorezeptormembran durchführt<sup>[158]</sup>.

Eine zentrale Rolle spielen mehrfach ungesättigte Fettsäuren auch in der Diskussion über Pathogenese und Prophylaxe der Atherosklerose<sup>[159–161]</sup>. Dies ist eine zahlenmäßig bedeutende Untergruppe der allgemeinen degenerativen Wandveränderung von Arterien (Arteriosklerose), die sich durch die Entwicklung unregelmäßiger lipidhaltiger Erkrankungsherde (Plaques) in der Innenschicht (Intima) der Arterienwand auszeichnet.

Die lipidhaltigen Plaques sind reich an Cholesterinestern<sup>[162]</sup>. Der molekulare Mechanismus der Plaquebildung ist bisher unbekannt. Durch klinische Untersuchungen ist es heute gesichert, daß die Atherosklerose ein multifaktorieller Prozeß ist<sup>[159, 160]</sup>. Als einer der wesentlichen Risikofaktoren hat sich neben Hypertonie und Rauchen eine abnorme Zunahme der Blutlipide, speziell des Cholesterins, herausgestellt.

Es ist heute unumstritten, daß mehrfach ungesättigte Fettsäuren den Blutcholesterinspiegel senken<sup>[159–161]</sup>. Deshalb versuchen alle diätetischen Maßnahmen zur Prophylaxe der Atherosklerose Fette einzusetzen, die einen hohen Gehalt an diesen Fettsäuren besitzen. Besonders geeignet hierzu sind daher die pflanzlichen Öle<sup>[160]</sup>. Mit großer Vorsicht sind jedoch Rückschlüsse aus solchen „Fütterungsversuchen“ auf die Ursachen von erhöhten Blutcholesterinspiegeln zu betrach-

ten<sup>[163]</sup>. Dafür sind diese Diäten zu komplex zusammengesetzt. Neben dem Gehalt an gesättigten und ungesättigten Fettsäuren sind auch noch andere Diätkomponenten, z. B. Cholesterin und pflanzliche Sterine, zu beachten.

## 8. Schlußbetrachtung

Die beiden letzten Jahrzehnte haben eine rasche Entwicklung auf dem Gebiet der Chemie und der Biochemie ungesättigter Fettsäuren mit sich gebracht. Es sind Synthesewege gefunden worden, die es erlauben, radioaktiv markierte hochungesättigte Fettsäuren mit guten Ausbeuten darzustellen. Dies war eine wesentliche Voraussetzung für die Erforschung von biochemischen und biologischen Fragen.

Die Anwendung von modernen Analysemethoden hat gezeigt, daß diese Verfahren einen wichtigen Beitrag zur Strukturaufklärung der ungesättigten Fettsäuren leisten. Hier können sicherlich weitere Fortschritte in den nächsten Jahren erwartet werden.

Der Stoffwechsel der ungesättigten Fettsäuren ist in seinen Grundzügen untersucht worden. Die jetzt notwendige Isolierung und Charakterisierung der daran beteiligten Enzyme wird in Zukunft Einblicke in die Regulation dieses Stoffwechselgebietes erlauben.

Mit besonders interessanten Ergebnissen ist weiterhin auf dem Gebiet der Membranbiologie zu rechnen.

*Die im Text zitierten eigenen Arbeiten wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Fonds der Chemischen Industrie ausgeführt.*

Eingegangen am 24. März 1975 [A 86]

- [1] P. Pohl u. H. Wagner, *Fette, Seifen, Anstrichm.* 74, 424 (1972).
- [2] P. Pohl u. H. Wagner, *Fette, Seifen, Anstrichm.* 74, 541 (1972).
- [3] K. S. Markley: *Fatty Acids, Their Chemistry, Properties, Production and Uses*, 2. Aufl. Interscience, New York 1960, Bd. 1, S. 23.
- [4] H. M. Evans, S. Lepkovsky u. E. A. Murphy, *J. Biol. Chem.* 106, 441, 445 (1934); W. Tur, *Fette, Seifen, Anstrichm.* 75, 553 (1973).
- [5] R. T. Holman u. H. H. Hofstetter, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 42, 540 (1965); R. B. Bridges u. J. G. Coniglio, *J. Biol. Chem.* 245, 46 (1970); R. R. Linko u. H. Karinkanta, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 47, 42 (1970).
- [6] J. F. Mead, G. Steinberg u. D. H. Howton, *J. Biol. Chem.* 205, 683 (1953).
- [7] E. Klenk, *Experientia* 17, 199 (1961).
- [8] H. P. Kaufmann u. G. Mankel, *Fette, Seifen, Anstrichm.* 66, 6 (1964); C. R. Smith, Jr., *Progr. Chem. Fats Other Lipids* 2, 139 (1970).
- [9] C. Y. Hopkins u. M. J. Chisholm, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 45, 176 (1968); P. Herbst, *Planta Med.* 8, 394 (1960); E. R. H. Jones, *Proc. Chem. Soc.* 1960, 199; F. Bohlmann, *Planta Med.* 12, 384 (1964); F. Bohlmann, H. Bornowski u. C. Arndt, *Fortschr. Chem. Forsch.* 4, 138 (1962).
- [10] F. Bohlmann, *Fortschr. Chem. Forsch.* 6, 65 (1966).
- [11] W. Stoffel, W. Ecker, H. Assad u. H. Sprecher, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 351, 1545 (1970).
- [12] R. T. Holman, *Progr. Chem. Fats Other Lipids* 9, 3 (1966).
- [13] E. Klenk u. W. Bongard, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 291, 104 (1952).
- [14] E. S. Lutton in K. S. Markley: *Fatty Acids, Their Chemistry, Properties, Production and Uses*. Interscience, New York 1967, Teil 4, S. 2583.
- [15] S. Abrahamsson u. I. Ryderstrat-Marinbauer, *Acta Crystallogr.* 15, 1261 (1962).
- [16] R. T. Holman, *Fette, Seifen, Anstrichm.* 53, 332 (1951); F. A. Vandenheuvel, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 40, 455 (1963).
- [17] A. Rosenberg, *Science* 157, 1189 (1967).
- [18] F. D. Gunstone u. I. A. Ismail, *Chem. Phys. Lipids* 1, 264 (1967).
- [19] W. W. Christie u. R. T. Holman, *Chem. Phys. Lipids* 1, 407 (1967).
- [20] F. D. Gunstone u. M. Lie Ken Jie, *Chem. Phys. Lipids* 4, 1 (1970).
- [21] J. D. von Mikusch, *Ind. Vernice* 6, 15 (1952).
- [22] H. J. J. Pabon u. D. A. van Dorp, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 46, 269 (1969).

- [23] P. L. Altman u. D. S. Dittmer: *Biology Data Book*. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., Washington 1964.
- [24] K. Larsson, *Ark. Kemi* 23, 35 (1965); D. Chapman, *Chem. Rev.* 62, 433 (1962).
- [25] L. Salem, *Can. J. Biochem. Physiol.* 40, 1287 (1962); M. B. Abrahamson in M. L. Hair: *Biosurfaces*. Marcel Dekker, New York 1971, Bd. 1, S. 45.
- [26] W. S. Singleton in K. S. Markley: *Fatty Acids, Their Chemistry, Properties, Production and Uses*. Interscience, New York 1960, 2. Aufl., Bd. 1, S. 609.
- [27] D. Chapman: *The Structure of Lipids*. Methuen, London 1965; D. Chapman u. D. F. H. Wallach in D. Chapman: *Biological Membranes*. Academic Press, New York 1968, S. 125; D. Chapman, *Quart. Rev. Biophys.* 8, 185 (1975); B. G. McFarland, *Chem. Phys. Lipids* 8, 303 (1972); V. Luzzati, T. Gulik-Krzywicki, A. Tardieu, E. Rivas u. F. Reiss-Husson in D. C. Tosteson: *The Molecular Basis of Membrane Function*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1969, S. 79.
- [28] A. Tardieu, V. Luzzati u. F. C. Reman, *J. Mol. Biol.* 75, 711 (1973).
- [29] C. Gittler, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 1, 51 (1972).
- [30] H. Träuble, *Naturwissenschaften* 58, 277 (1971).
- [31] E. Olfeld u. D. Chapman, *FEBS Lett.* 23, 285 (1972).
- [32] M. C. Phillips, R. M. Williams u. D. Chapman, *Chem. Phys. Lipids* 3, 234 (1969).
- [33] D. Chapman, N. F. Owens u. D. A. Walker, *Biochim. Biophys. Acta* 120, 148 (1966); R. A. Demel, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 45, 305 (1968); W. Stoffel u. H. D. Pruss, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 350, 1385 (1969); D. Gosh u. J. Tinoco, *Biochim. Biophys. Acta* 266, 41 (1972); L. L. M. van Deenen, *Naturwissenschaften* 59, 485 (1972), zit. Lit.
- [34] J. M. Osbond, *Progr. Chem. Fats Other Lipids* 9 (1), 121 (1966).
- [35] W. H. Kunau, *Chem. Phys. Lipids* 11, 254 (1973).
- [36] C. R. Noller u. R. A. Bannerot, *J. Am. Chem. Soc.* 56, 1563 (1934).
- [37] R. A. Raphael u. F. Sondheimer, *J. Chem. Soc.* 1950, 2100.
- [38] W. J. Gensler u. G. R. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4601 (1951); H. M. Walborsky, R. H. Davies u. D. R. Howton, *ibid.* 73, 2590 (1951).
- [39] J. M. Osbond, P. G. Philpott u. J. C. Wickens, *J. Chem. Soc.* 1961, 2279.
- [40] L. D. Bergelson u. M. M. Schemjak, *Angew. Chem.* 76, 113 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* 3, 250 (1964).
- [41] R. W. Bradshaw, A. C. Day, E. R. J. Jones, C. B. Page, V. Thaller u. R. A. Vere Hodge, *J. Chem. Soc. C* 1971, 1156.
- [42] R. K. Beerthuis, D. H. Nugteren, H. J. J. Pabon, A. Steenhoek u. D. A. van Dorp, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 90, 943 (1971).
- [43] W. Ziegenbein: *Äthinylierung und Alkinylierung*. Verlag Chemie, Weinheim 1963.
- [44] W. Ziegenbein in H. G. Viehe: *Chemistry of Acetylenes*. Marcel Dekker, New York 1969, S. 169.
- [45] H. J. J. Pabon, D. van der Steen u. D. A. van Dorp, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 84, 1319 (1965).
- [46] W. H. Kunau, *Chem. Phys. Lipids* 7, 101 (1971).
- [47] D. van der Steen, H. J. J. Pabon u. D. A. van Dorp, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 82, 1015 (1963).
- [48] W. H. Kunau, H. Lehmann u. R. Groß, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 352, 542 (1971).
- [49] C. B. Struijk, R. K. Beerthuis, H. J. J. Pabon u. D. A. van Dorp, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 85, 1233 (1966); R. K. Beerthuis, D. H. Nugteren, H. J. J. Pabon u. D. A. van Dorp, *ibid.* 87, 461 (1968); R. K. Beerthuis, D. H. Nugteren, H. J. J. Pabon, A. Steenhoek u. D. A. van Dorp, *ibid.* 90, 943 (1971).
- [50] W. H. Kunau, *Chem. Phys. Lipids* 7, 108 (1971); S. Wallat u. W. H. Kunau, *ibid.* 13, 159 (1974).
- [51] R. K. Crossland u. K. L. Servis, *J. Org. Chem.* 35, 3195 (1970).
- [52] S. Wallat u. W. H. Kunau, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [53] F. Bohlmann, *Angew. Chem.* 69, 82 (1957); J. Dale in H. G. Viehe: *Chemistry of Acetylenes*. Marcel Dekker, New York 1969, S. 3.
- [54] L. Heslinga, H. J. J. Pabon u. D. A. van Dorp, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 92, 287 (1973).
- [55] J. H. Wotiz in H. G. Viehe: *The Chemistry of Acetylenes*. Marcel Dekker, New York 1969, S. 365.
- [56] H. Lindlar u. R. Rubins, *Org. Synth.* 46, 89 (1966).
- [57] A. Steenhoek, B. H. van Wijngaarden u. H. J. J. Pabon, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 90, 961 (1971).
- [58] R. T. Holman u. J. J. Rahm, *Progr. Chem. Fats Other Lipids* 9, 13 (1966).
- [59] H. C. Brown u. G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3834 (1961).
- [60] J. Würsch, unveröffentlichtes Ergebnis, zit. in [34]; R. R. Nystrom, N. H. Nam u. A. J. Russo: *Proceedings of the Congress on Methods of Preparing and Storing Marked Molecules*. Brussels, November 1963. European Atomic Energy Community, Euratom Eur. 1625e (1964), S. 47; D. S. Sgoutas, H. Sanders u. E. M. Yang, *J. Lipid Res.* 10, 642 (1969); W. H. Kunau, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [61] H. J. Dutton, E. P. Jones, V. L. Davison u. R. F. Nystrom, *J. Org. Chem.* 27, 2648 (1962).
- [62] D. R. Howton, R. H. Davies u. J. C. Nevenzel, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 4970 (1954); E. Klenk u. H. Mohrhauer, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 320, 218 (1960); W. G. Knipprath u. J. F. Mead, *Biochim.*

- Biophys. Acta 116, 198 (1966); D. Brett, D. Howling, L. J. Morris u. A. T. James, Arch. Biochem. Biophys. 143, 535 (1971); D. Howling, L. J. Morris, M. I. Gurr u. A. T. James, Biochim. Biophys. Acta 260, 10 (1972).
- [63] G. C. Barley, E. R. H. Jones, V. Thaller u. R. A. Vere Hodge, J. Chem. Soc. C 1973, 151.
- [64] D. Klenberg u. B. Samuelsson, Acta Chem. Scand. 19, 534 (1965).
- [65] M. Hamberg u. B. Samuelsson, J. Biol. Chem. 242, 5336, 5344 (1967).
- [66] W. Stoffel u. H. G. Schiefer, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 341, 84 (1965).
- [67] W. H. Kunau u. F. Bartnik, Eur. J. Biochem. 48, 311 (1974).
- [68] O. S. Privett, Progr. Chem. Fats Other Lipids 9, 91 (1966); E. H. Pryde u. J. C. Cowan, Top. Lipid Chem. 2, 1 (1971).
- [69] R. Kleiman, G. F. Spencer, F. R. Earle u. I. A. Wolf, Lipids 4, 135 (1969).
- [70] J. N. Roehm u. O. S. Privett, J. Lipid Res. 10, 245 (1969).
- [71] O. S. Privett, Progr. Chem. Fats Other Lipids 9, 409 (1966).
- [72] A. Kuksis, Fette, Seifen, Anstrichm. 73, 130 (1971); G. R. Jamieson, Top. Lipid Chem. 1, 107 (1970); R. G. Ackman, Progr. Chem. Fats Other Lipids 12, 165 (1972).
- [73] C. Litchfield, R. Reiser u. A. F. Isbell, J. Am. Oil Chem. Soc. 41, 52 (1964); W. W. Christie, J. Chromatogr. 37, 27 (1968); G. Lavone u. J. Bezar, J. Chromatogr. Sci. 7, 375 (1969); R. G. Ackman u. S. N. Hooper, ibid. 12, 131 (1974); H. Jaeger, H. U. Klör, G. Blos u. H. Ditschuneit in R. E. Kaiser: Proceedings of the First International Symposium on Glass Capillary Chromatography Including Glass Micropacked Columns, Hindelang 1975. Institut für Chromatographie, Bad Dürkheim 1975.
- [74] G. Schomburg u. W. H. Kunau, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [75] L. J. Morris, Chem. Ind. (London) 1962, 1138; J. Lipid Res. 7, 717 (1966).
- [76] L. J. Morris in A. T. James u. L. J. Morris: New Biochemical Separations. Van Nostrand, London 1964, S. 295.
- [77] D. Chapman, J. Am. Oil Chem. Soc. 42, 353 (1965).
- [78] C. Y. Hopkins, Progr. Chem. Fats Other Lipids 8, 213 (1965); K. Schaumburg u. H. J. Bernstein, Lipids 3, 193 (1968); K. Schaumburg, ibid. 5, 505 (1970); D. J. Frost u. J. Barzilay, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 90, 705 (1971); Anal. Chem. 43, 1316 (1971).
- [79] C. Y. Hopkins, J. Am. Oil Chem. Soc. 45, 778 (1968); G. Gerbazi u. A. Lai, Ann. Chim. (Rom) 60, 291 (1970); F. D. Gunstone, Top. Lipid Chem. 2, 287 (1971).
- [80] D. J. Frost, Dissertation, Universität Amsterdam, Nov. 1974.
- [81] F. D. Gunstone u. I. A. Ismail, Chem. Phys. Lipids 1, 337 (1967); W. W. Christie u. R. T. Holman, ibid. 1, 407 (1967).
- [82] V. Eggers, F. Wirtz-Peitz u. W. H. Kunau, J. Chromatogr. Sci., im Druck.
- [83] W. G. Niehaus, Jr. u. R. Ryhage, Anal. Chem. 40, 1840 (1968).
- [84] W. Vetter, W. Walther u. M. Vecchi, Helv. Chim. Acta 54, 1599 (1971).
- [85] B. A. Andersson u. R. T. Holman, Lipids 9, 185 (1974).
- [86] F. Lynen in H. H. Weber: Molecular Bioenergetics and Macromolecular Biochemistry. Springer, Berlin 1972, S. 31.
- [87] J. Delo, M. L. Ernst-Fonberg u. K. Bloch, Arch. Biochem. Biophys. 143, 384 (1971).
- [88] D. N. Burton, A. G. Haavik u. J. W. Porter, Arch. Biochem. Biophys. 126, 141 (1968); C. R. Strong u. R. Dils, Int. J. Biochem. 3, 369 (1972).
- [89] S. Kumar, G. T. Phillips u. J. W. Porter, Int. J. Biochem. 3, 15 (1972).
- [90] W. J. Lennarz, R. J. Light u. K. Bloch, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 48, 840 (1962); P. Goldman, A. W. Alberts u. P. R. Vagelos, J. Biol. Chem. 238, 1255 (1963); E. L. Pugh, F. Sauer, M. Waite, R. E. Toomey u. S. J. Wakil, Fed. Proc. 24, 290 (1965).
- [91] P. Overath u. P. K. Stumpf, J. Biol. Chem. 239, 4103 (1964); J. L. Brooks u. P. K. Stumpf, Arch. Biochem. Biophys. 116, 108 (1966); R. D. Simoni, R. S. Criddle u. P. K. Stumpf, J. Biol. Chem. 242, 573 (1967).
- [92] K. Bloch, Acc. Chem. Res. 2, 193 (1969).
- [93] A. T. James, Chem. Br. 4, 484 (1968).
- [94] I. K. Vijay u. P. K. Stumpf, J. Biol. Chem. 247, 360 (1972).
- [95] W. Stoffel u. H. G. Schiefer, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 345, 41 (1966); D. H. Nugteren, Biochim. Biophys. Acta 60, 656 (1962).
- [96] R. R. Brenner, Mol. Cell. Biochem. 3, 41 (1974).
- [97] V. Ullrich, Angew. Chem. 84, 689 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 701 (1974).
- [98] J. B. Marsh u. A. T. James, Biochim. Biophys. Acta 60, 320 (1962).
- [99] M. I. Gurr in T. W. Goodwin: MTP International Review of Science, Biochemistry Series One. Butterworths, London 1974, Bd. 4, S. 181.
- [100] G. J. Schroepfer u. K. Bloch, J. Biol. Chem. 240, 54 (1965).
- [101] L. J. Morris, R. V. Harris, W. Kelly u. A. T. James, Biochem. J. 109, 673 (1968).
- [102] L. J. Morris, Biochem. J. 118, 681 (1970).
- [103] A. R. Johnson u. M. I. Gurr, Lipids 6, 78 (1971).
- [104] A. J. Fulco u. K. Bloch, J. Biol. Chem. 239, 994 (1964).
- [105] J. Naigai u. K. Bloch, J. Biol. Chem. 241, 1925 (1966).
- [106] M. I. Gurr u. P. Brawn, Eur. J. Biochem. 17, 19 (1970); B. Talamo, N. Chang u. K. Bloch, J. Biol. Chem. 248, 2738 (1973); E. L. Pugh u. M. Kates, Biochim. Biophys. Acta 316, 305 (1973); R. S. Appleby, R. Safford u. B. W. Nichols, ibid. 248, 205 (1971); N. Baker u. F. Lynen, Eur. J. Biochem. 19, 200 (1971).
- [107] P. W. Holloway, Biochemistry 10, 1556 (1970); P. W. Holloway u. J. T. Katz, ibid. 11, 3689 (1972); T. Shimakata, K. Mihara u. R. Sato, J. Biochem. 72, 1163 (1972); M. R. Sullivan u. P. W. Holloway, Biochem. Biophys. Res. Commun. 54, 808 (1973); L. Spatz u. P. Strittmatter, J. Biol. Chem. 248, 793 (1973); M. J. Rogers u. P. Strittmatter, ibid. 248, 800 (1973); P. Strittmatter, L. Spatz, D. Corcoran, M. J. Rogers, B. Setlow u. R. Redline, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71, 4565 (1974).
- [108] M. Kates, Adv. Lipid Res. 2, 17 (1964).
- [109] P. K. Stumpf in J. Bonner u. J. E. Varner: Plant Biochemistry. Academic Press, New York 1965, S. 322; P. Mazliak, Annu. Rev. Plant Physiol. 24, 287 (1973).
- [110] E. Klenk, J. Am. Oil Chem. Soc. 42, 580 (1965); Adv. Lipid. Res. 3, 1 (1965).
- [111] E. Klenk, Experientia 17, 199 (1961).
- [112] J. F. Mead, Fed. Proc. 20, 953 (1961).
- [113] M. Kates, Annu. Rev. Microbiol. 20, 13 (1966).
- [114] J. A. Erwin: Lipids and Biomembranes of Eucaryotic Microorganisms. Academic Press, New York 1973, S. 42.
- [115] D. H. Nugteren, Biochim. Biophys. Acta 106, 280 (1965).
- [116] W. Stoffel, Naturwissenschaften 53, 621 (1966).
- [117] R. B. Guchhait, G. R. Putz u. J. W. Porter, Arch. Biochem. Biophys. 117, 541 (1966); E. Aeberhard u. J. H. Menkes, J. Biol. Chem. 243, 3834 (1968); A. H. Koeppe, K. D. Barron u. E. J. Mitzen, Biochemistry 12, 276 (1973).
- [118] J. C. Hawke u. P. K. Stumpf, J. Biol. Chem. 240, 4746 (1965); P. E. Kolatukudy u. J. S. Buckner, Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, 801 (1972); D. N. Brindly, S. Matsumura u. K. Bloch, Nature 224, 666 (1969).
- [119] J. G. Jaworski, E. E. Goldschmidt u. P. K. Stumpf, Arch. Biochem. Biophys. 163, 769 (1974); P. K. Stumpf, J. Am. Oil Chem. Soc. 52, 484A (1975).
- [120] I. Goldberg, I. Shechter u. K. Bloch, Science 182, 497 (1973).
- [121] W. Seubert, Naturwissenschaften 57, 443 (1970).
- [122] W. Seubert u. E. R. Podack, Mol. Cell. Biochem. 1, 29 (1973).
- [122a] E. Quagliariello u. C. Landriscina, Biochem. Soc. Trans. 2, 1215 (1974).
- [123] S. J. Wakil, J. Lipid Res. 2, 1 (1961).
- [124] E. R. Podack u. W. Seubert, Biochim. Biophys. Acta 280, 235 (1972).
- [125] I. B. Fritz u. K. T. N. Yue, J. Lipid Res. 4, 279 (1963); D. Brdiczka, K. Gerbitz u. D. Pette, Eur. J. Biochem. 11, 234 (1969).
- [126] I. B. Fritz, Adv. Lipid Res. 1, 285 (1963).
- [127] R. R. Brenner u. R. O. Peluffo, J. Biol. Chem. 241, 5213 (1966); H. Mohrhauer, K. Christiansen, M. V. Gan, M. Deubig u. R. T. Holman, ibid. 242, 4507 (1967); K. Christiansen, Y. Marcel, M. V. Gan, H. Mohrhauer u. R. T. Holman, ibid. 243, 2969 (1968); A. M. Nervi, R. R. Brenner u. R. O. Peluffo, Biochim. Biophys. Acta 152, 539 (1968); R. R. Brenner u. R. O. Peluffo, ibid. 176, 471 (1969); H. W. Sprecher, Fed. Proc. 31, 1451 (1972).
- [128] R. M. Klein u. A. Cronquist, Quart. Rev. Biol. 42, 105 (1967).
- [129] F. Lynen, Harvey Lectures Ser. 210 (1952/1953).
- [130] F. Davidoff u. E. D. Korn, J. Biol. Chem. 240, 1549 (1965); C. B. Struijk u. R. K. Beerthuis, Biochem. Biophys. Acta 116, 12 (1966).
- [131] W. Stoffel, R. Ditzer u. H. Caesar, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 339, 167 (1964); W. Stoffel u. H. Caesar, ibid. 341, 76 (1965).
- [132] V. Dommes u. W. H. Kunau, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [133] F. Bartnik, Dissertation, Universität Bochum, Juli 1975.
- [134] G. D. Greville u. P. K. Tubbs in P. N. Campbell u. G. D. Greville: Essays in Biochemistry. Academic Press, New York 1968, Bd. 4, S. 155.
- [135] B. Verdino, M. L. Blank, O. S. Privett u. W. O. Lundberg, J. Nutr. 83, 234 (1964); H. Schenk, J. L. Gellerman u. D. M. Sand, Biochim. Biophys. Acta 137, 420 (1967); W. H. Kunau, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 349, 333 (1968).
- [136] W. H. Kunau u. B. Couzens, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 352, 1297 (1971).
- [137] G. O. Burr u. M. M. Burr, J. Biol. Chem. 82, 345 (1929).
- [138] E. Aaes-Jorgensen, Physiol. Rev. 41, 1 (1961); H. M. Sinclair in R. Paoletti: Lipid Pharmacology. Academic Press, New York 1964, S. 237; R. B. Affin-Slater u. L. Affergood, Physiol. Rev. 48, 758 (1968); M. Guarnieri u. R. M. Johnson, Adv. Lipid Res. 8, 115 (1970).
- [139] Å. E. Hansen, M. E. Haggard, A. N. Boelsche, D. J. D. Adam u. H. F. Wiese, J. Nutr. 66, 565 (1958).
- [140] R. T. Holman in C. Galli, G. Jacini u. A. Pecile: Dietary Lipids and Postnatal Development. Raven Press, New York 1973, S. 127.
- [141] H. J. Thomasson, Int. Z. Vitaminforsch. 25, 62 (1953).
- [142] H. J. Thomasson, Riv. Ital. Sostanze Grasse 1961, 547.
- [143] S. Bergström, Science 157, 382 (1967); D. A. van Dorp, Naturwissenschaften 56, 124 (1969).
- [144] G. Rouser, G. J. Nelson, S. Fleischer u. G. Simon in D. Chapman: Biological Membranes. Academic Press, New York 1968, S. 5.
- [145] J. F. Danielli u. H. Dawson, J. Cell Comp. Physiol. 5, 495 (1935); J. D. Robertson, Progr. Biophys. Biophys. Chem. 10, 343 (1960).
- [146] L. L. M. van Deenen, Chem. Phys. Lipids 8, 366 (1972).

- [147] P. Overath, F. F. Hill u. I. Lamnek-Hirsch, *Nature New Biol.* 234, 264 (1971); A. R. Robbins u. B. Rotman, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 69, 2124 (1972); C. D. Linden, K. L. Wright, H. M. McConnel u. C. F. Fox, *ibid.* 70, 2271 (1973).
- [148] R. E. Burnett, L. T. Furcht u. R. E. Scott, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 71, 1992 (1974).
- [149] H. Träuble u. H. Eibl, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 71, 214 (1974).
- [150] R. Coleman, *Biochim. Biophys. Acta* 300, 1 (1973).
- [151] H. Fischer, E. Rüde u. D. Sellin, *Naturwissenschaften* 57, 507 (1970).
- [152] A. D. Bangham, *Annu. Rev. Biochem.* 41, 753 (1972).
- [153] H. Träuble u. H. Eibl in F. O. Schmitt, D. M. Schneider u. D. M. Crothers: *Functional Linkage in Biomolecular Systems*. Raven Press, New York 1975, S. 59.
- [154] H. Träuble, G. Middelhoff u. V. W. Brown, *FEBS Lett.* 49, 269 (1974).
- [155] F. J. M. Daemen, *Biochim. Biophys. Acta* 300, 255 (1973).
- [156] W. T. Mason, R. S. Fager u. E. W. Abrahamson, *Biochim. Biophys. Acta* 306, 67 (1973); D. Zinkler, *Habilitationsschrift*, Universität Bochum 1974.
- [157] M. Pontus u. M. Delmelle, *Biochim. Biophys. Acta* 401, 221 (1975).
- [158] P. K. Brown, *Nature New Biol.* 236, 35 (1972); R. A. Cone, *ibid.* 236, 39 (1972).
- [159] G. Schlierfin G. Schettler: *Fettstoffwechselstörungen*. Thieme, Stuttgart 1971, S. 48.
- [160] A. Weizel u. G. Schettler, *Qual. Plant. Plant Foods Hum. Nutr.* 23, 205 (1973).
- [161] J. Boldingh, *Fette, Seifen, Anstrichm.* 71, 1 (1969).
- [162] E. Smith u. R. S. Slater, *Atherosclerosis* 15, 37 (1972).
- [163] R. Reiser, *Am. J. Clin. Nutr.* 26, 524 (1973).

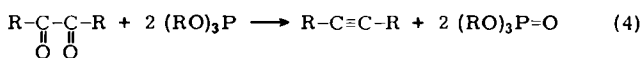
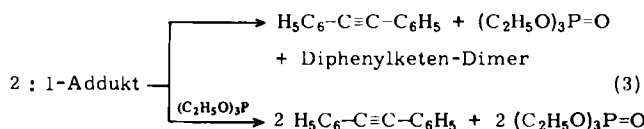
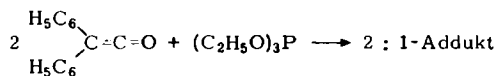
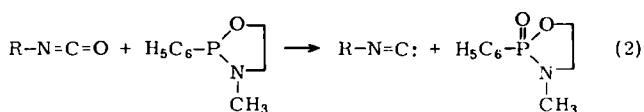
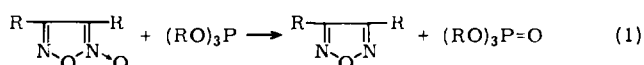
## Die Oxidations-Reduktions-Kondensation

Von Teruaki Mukaiyama<sup>[\*]</sup>

Dieser Aufsatz befaßt sich mit Synthesen, die in Abwesenheit von Säuren und Basen durchgeführt werden können. Für Kondensationen, d. h. die Vereinigung zweier oder mehrerer Reaktionspartner unter Austritt kleiner Moleküle wie H<sub>2</sub>O oder NH<sub>3</sub>, hat sich die Kombination eines schwachen Oxidationsmittels mit einem schwachen Reduktionsmittel bewährt. Ein besonders geeignetes Reagens für Kondensationen unter Wasserabspaltung ist Triphenylphosphan/Di(2-pyridyl)disulfan. Das Phosphan nimmt dabei das Sauerstoffatom auf und geht in das Phosphanoxid über, während das Disulfan mit den beiden Wasserstoffatomen zu Pyridinthion reagiert. Durch Oxidations-Reduktions-Kondensation wurden u. a. Ester, Peptide, Nucleotide und Makrolide dargestellt.

### 1. Einleitung

Seit starke Basen wie die Alkylolithiumverbindungen relativ einfach zugänglich geworden sind, wurden viele vorteilhafte Synthesen mit ihnen entwickelt, besonders auf dem Gebiet der Organoschwefelverbindungen, Dianionen, Alkylkupfer-



verbindungen u. a. Bei den Säuren ermöglichten es die Supersäuren, synthetisch brauchbare Carbokationen zu erzeugen, und mit Lewis-Säuren<sup>[1]</sup> können vielerlei Synthesen durchgeführt werden. Von Reaktionen mit starken Basen und starken Säuren soll hier nicht die Rede sein, sondern von Synthesen, die in Gegenwart schwacher Oxidationsmittel und schwacher Reduktionsmittel ablaufen („Oxidations-Reduktions-Kondensation“).

Organische Verbindungen mit dreiwertigem Phosphor, wie Trialkylphosphite und Trialkyl- oder Triarylphosphane, können leicht ein Sauerstoffatom aufnehmen und werden daher häufig als Reduktionsmittel verwendet, wie die Gleichungen (1)–(4) zeigen<sup>[2–4]</sup>.

Bei unseren Untersuchungen über die Sauerstoffabspaltung aus Ethylencarbonat mit Phosphanen fanden wir, daß Quecksilber(II)-acetat, welches als Katalysator dient, mit den Phosphor(III)-Verbindungen unter Bildung von Essigsäureanhydrid reagiert. Wir wandten uns daher der Frage zu, ob man durch die Kopplung von Oxidations- und Reduktionsschritten aktive Acylgruppen erhalten kann. Dabei fanden wir neue und praktisch verwertbare Reaktionen, die sich zur Herstellung von Säureanhydriden, Estern, Peptiden und Nucleotiden eignen.

Mit Quecksilber(II)- oder Quecksilber(I)-Salzen von Carbonsäuren lassen sich Triethylphosphit und Tri-*n*-butylphosphan oxidieren, wobei neben Triethylphosphat bzw. Tri-*n*-butylphosphanoxid die Carbonsäureanhydride sowie Quecksilber entstehen [Gl. (5)]<sup>[5]</sup>.

Setzt man Phenylquecksilber(II)-acetat mit Tri-*n*-butylphosphan um, so bildet sich in analoger Weise neben Diphenyl-

[\*] Prof. Dr. T. Mukaiyama  
Department of Chemistry, Faculty of Science  
The University of Tokyo  
Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)