

# Synthese und Biosynthese von Alkoxylipiden<sup>[\*\*]</sup>

Von Helmut K. Mangold<sup>[\*]</sup>

Wie die Anwendung chromatographischer Techniken ergab, sind Lipide mit langkettigen Alkyl- oder 1-Alkenylketten – Alkoxylipide oder Etherlipide genannt – in menschlichem und tierischem Gewebe weit verbreitet. Man unterscheidet neutrale Alkoxylipide, d. h. 1-*O*-Alkyl- oder 1-*O*-(1-Alkenyl)-2,3-di-*O*-acylglycerole, und ionische Alkoxylipide, die an C-3 über einen Phosphat-Rest mit Aminoethanol, Cholin oder Serin verknüpft sind. 1-*O*-Alkylglycerole, 1-*O*-(1-Alkenyl)glycerole und andere natürlich vorkommende Alkoxylipide können mit hohen Ausbeuten synthetisiert werden. Auch 2-Alkyl-, 1,3-Dialkyl- und Trialkylglycerole, die in der Natur nicht vorkommen, sind synthetisch zugänglich. Die neutralen Alkoxylipide werden für bio-medizinische Untersuchungen verwendet, z. B. als Substrate in Systemen mit Acyl-Hydrolasen oder bei Untersuchungen der Fettresorption. Die Biosynthese der Alkoxylipide ist in großen Zügen aufgeklärt. Der Alkyl-Rest stammt aus einer gesättigten oder einfach-ungesättigten Fettsäure. 1-*O*-(1-Alkenyl)-2-*O*-acylglycerophosphorylaminoethanole („Plasmalogene“) werden offenbar aus den entsprechenden 1-Alkylverbindungen gebildet; in der Cholin-Reihe ist das nicht möglich. Trotzdem kommen „Aminoethanol-“ und „Cholin-Plasmalogene“ in den meisten Geweben gemeinsam vor.

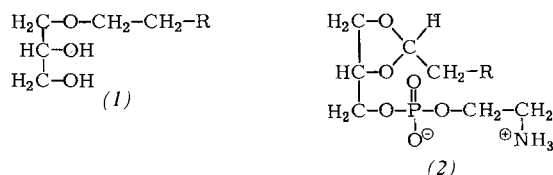
## 1. Einleitung

Durch alkalische Hydrolyse – „Verseifung“ – der meisten pflanzlichen und tierischen Fette und Öle, die vor allem aus Tri-*O*-acylglycerolen („Triglyceriden“) bestehen, bilden sich nahezu ausschließlich die wasserlöslichen Alkalimetallsalze höherer Fettsäuren sowie Glycerol („Glycerin“). Dagegen ergibt die Verseifung von Lipiden aus Geweben und Organen vieler Seetiere hohe Anteile an wasserunlöslichen neutralen Verbindungen, die sich aus dem wäbrig-alkalischen Reaktionsgemisch mit organischen Lösungsmitteln extrahieren lassen. Die unverseifbaren Substanzen aus den Lipiden der Leber von Meeresfischen und -säugern sind vor allem Kohlenwasserstoffe, insbesondere Squalen<sup>[1]</sup>, sowie Sterole<sup>[2]</sup> und langkettige Alkohole mit einer<sup>[3]</sup> oder mehreren Hydroxygruppen<sup>[2,4]</sup>.

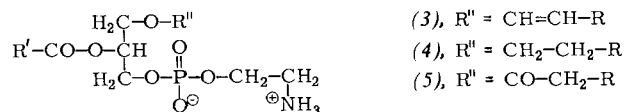
1922 entdeckten *Tsujimoto* und *Toyama*<sup>[5]</sup> im „Unverseifbaren“ aus den Leberölen von Haien und Rochen zwei Verbindungen, die sie „Batylalkohol“ und „Selachylalkohol“ nannten. *Toyama*<sup>[6]</sup>, der aus der Leber der Seeratte (*Chimaera monstrosa*) den ähnlichen „Chimylalkohol“ isolierte, vermutete zwar in diesen drei Verbindungen Ether aus Glycerol und langkettigen Alkoholen, ihre Struktur wurde jedoch erst durch *Heilbron* et al. zwischen 1928 und 1933 aufgeklärt<sup>[7-9]</sup>. Chimyl-, Batyl- und Selachylalkohol sind in der Tat 1-*O*-Alkylglycerole (1), und zwar Hexadecyl-, Octadecyl- bzw. *cis*-9-Octadecenylglycerole. Selachylalkohol ist strenggenommen ein 1-*O*-(9-Alkenyl)glycerol<sup>[9]</sup>. *Baer* und *Fischer*<sup>[10]</sup> synthetisierten die D- und L-Formen von Chimyl- und Batylalkohol und stellten fest, daß die natürlich vorkommenden Verbindungen der D-Reihe zugehören – es sind 1-*O*-Alkyl-*sn*-glycerole<sup>[10]</sup>.

1924 hatten *Feulgen* und *Voit*<sup>[11]</sup> in tierischen Geweben Substanzen entdeckt, die „Plasmalogene“, aus denen sie mit Säuren langkettige Aldehyde freisetzen konnten. Ende der

dreißiger Jahre isolierten *Feulgen* und *Bersin*<sup>[12]</sup> aus Skelettmuskelgewebe des Rindes „aldehydogene“ Lipide, denen sie die Struktur von Acetalphosphatiden (2) zuschrieben. *Baer* und *Fischer*<sup>[10]</sup> entwickelten die Hypothese, daß die Alkylglycerole (1) und Acetalphosphatide (2) biogenetisch verwandt sein könnten. Durch katalytische Hydrierung von Plasmalogenen erhielten *Klenk* und *Debuck*<sup>[13]</sup> Derivate von



Alkylglycerolen. Da sie jedoch in den Plasmalogenen auch Acyl-Reste nachweisen konnten, schlossen sie die Acetalphosphatid-Struktur (2) aus. Wie Untersuchungen in mehreren Laboratorien<sup>[14-17]</sup> ergaben, sind die Plasmalogene 1-*O*-(1-Alkenyl)-2-*O*-acylglycerophospholipide wie (3); sie kommen in menschlichen und tierischen Geweben stets mit den entsprechenden 1-*O*-Alkyl-Verbindungen wie (4) als Nebenbestandteile der 1,2-Diacyl-Derivate vom Typ (5) vor<sup>[18]</sup>. – Es sei angemerkt, daß bei Alkoxylipiden unter „Alkyl“ und „1-Alkenyl“ auch Gruppen verstanden werden, die eine Doppelbindung in der Kette und/oder in einer Vinylether-Gruppe enthalten.



Außer den Verbindungen (3)–(5) wurden besonders im zentralen und peripheren Nervengewebe auch jeweils drei Formen von Phospholipiden gefunden, die anstelle von Aminoethanol Cholin oder Serin enthalten. In Depotfetten von Mensch und Tier liegen neben den Triacylglycerolen (6) meist geringe Anteile an 1-*O*-Alkyl- (7) und 1-*O*-(1-Alkenyl)-2,3-*O*-diacylglycerolen (8) vor<sup>[19]</sup> (vgl. Schema 1).

[\*] Prof. Dr. H. K. Mangold

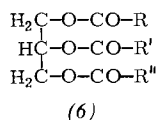
Institut für Biochemie und Technologie – H. P. Kaufmann-Institut – der Bundesanstalt für Fettforschung  
Piusallee 68, D-4400 Münster

[\*\*] Nach einem Vortrag anläßlich der Verleihung des Heinrich-Wieland-Preises am 28. Oktober 1977 in München.

Ionische [z. B. (3) und (4)] und neutrale Derivate der Alkyl- und Alkenylglycerole [z. B. (7) und (8)] wurden früher stets in Gemischen anhand ihrer Spaltprodukte identifiziert. Diese meist recht mühevollen Untersuchungen wurden wesentlich erleichtert, als es um 1960 gelang, komplexe Gemische von Alkoxylipiden und Acylipiden dünn-schichtchromatographisch in Klassen von Verbindungen zu zerlegen<sup>[20, 22]</sup> und anschließend jede dieser Klassen gaschromatographisch<sup>[22, 24]</sup> in ihre Komponenten zu trennen – oder zumindest die Acyl-, Alkyl- und Alkenyl-Reste zu analysieren. Es gelang auch bald, die Methoden zur Synthese von Alkyl- und Alkenylglycerolen wesentlich zu verbessern<sup>[25, 26]</sup> und radioaktiv markierte Alkoxylipide darzustellen<sup>[27]</sup>. – 1972 gab Snyder<sup>[28]</sup> ein umfassendes Werk über Alkoxylipide heraus.

## 2. Vorkommen, Isolierung und Charakterisierung von Alkoxylipiden

Die neutralen Alkoxylipide liegen vor allem in der Leber von Knorpelfischen in hohen Anteilen vor. So enthält die Leber des Dornhais (*Squalus acanthias*) neben 54% Triacylglycerolen (6) etwa 38% Alkyldiacylglycerole (7) und 0.5% Alkenyldiacylglycerole (8)<sup>[29]</sup>. Die Leberlipide der Seeratte (*Chimaera monstrosa* oder *Hydrolagus colliei*) aus dem Atlantik bzw. dem Pazifik bestehen gar zu 66% aus (7) und zu 6% aus (8)<sup>[29, 31]</sup>.



Die Verbindungen vom Typ (6)–(8) lassen sich dünn-schichtchromatographisch voneinander trennen<sup>[21, 30, 33]</sup>. Die neutralen Alkoxylipide in menschlichen Depotfetten sowie in Geweben und Organen von Säugetieren liegen meist in Anteilen von weniger als je 0.5% vor<sup>[30, 32]</sup>; man reichert sie zunächst durch Chromatographie an „dicken“ Kieselgeschichten an und isoliert sie dann aus dem Konzentrat<sup>[31, 33]</sup>. Die Lipide menschlicher und tierischer Tumore enthalten wesentlich höhere Anteile an Alkyldiacylglycerolen (7) als die gesunden Gewebe<sup>[34]</sup>.

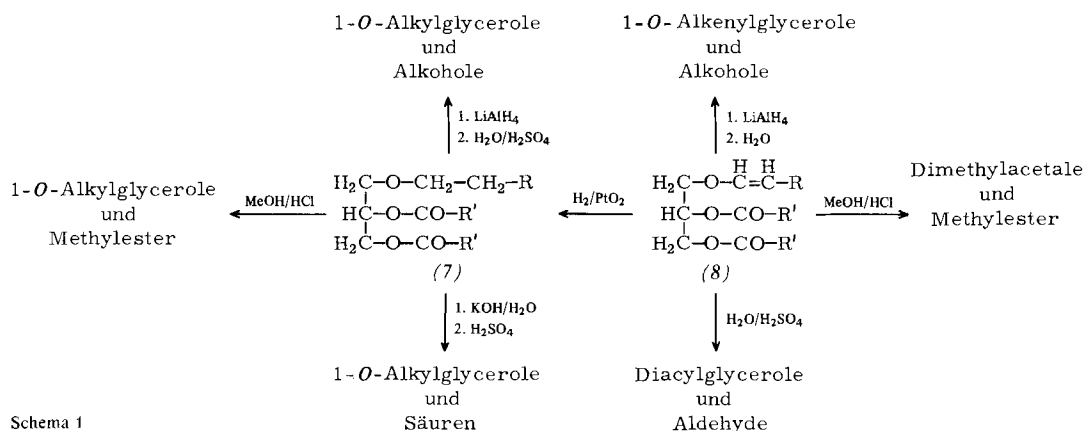
wird vor allem durch die polaren Gruppen bestimmt; der Einfluß der langkettigen Reste ist gering. So konnten weder die Verbindungen (3)–(5) noch die drei Formen der entsprechenden Choline oder Serine voneinander getrennt werden. Gemische von unpolaren Derivaten dieser Verbindungen lassen sich jedoch in die jeweiligen Diacyl-, Alkylacyl- und Alkenylacyl-Formen trennen<sup>[35]</sup>. Für analytische Zwecke ist es aber wesentlich günstiger, zunächst die polaren Gruppen mit Phospholipase C aus *Bacillus cereus* abzuspalten<sup>[36]</sup>, die disubstituierten Glycerole zu acetylieren<sup>[20, 36]</sup> und die Acetyl-Derivate zu fraktionieren. Durch Adsorptions-Chromatographie lassen sich die Produkte vollständig voneinander trennen<sup>[36, 37]</sup>.

Diacylglycerophospholipide wie (5) werden durch verdünnte Lauge schneller verseift als die ionischen Alkoxylipide, die somit im präparativen Maßstab angereichert werden können<sup>[38]</sup>. Alkylacyl- und Alkenylacylglycerophosphorylcholine sind auch aufgrund der bevorzugten Hydrolyse der Diacylglycerophosphorylcholine durch Phospholipase C aus *Clostridium welchii*<sup>[17]</sup> oder durch Phospholipase D aus Kohl<sup>[39]</sup> zu gewinnen. Man kann die ionischen Alkoxylipide auch nach selektiver Hydrolyse der 1-Acyl-Reste in (5) oder den entsprechenden Cholininen mit Pankreas-Lipase isolieren<sup>[40, 41]</sup>.

IR-<sup>[30, 42]</sup> und NMR-Spektren<sup>[43]</sup> von Alkoxylipiden sind zur Identifizierung und Charakterisierung dieser Verbindungen wenig geeignet. Lediglich die charakteristische und starke Absorptionsbande bei 1667–1670 cm<sup>-1</sup> ist zur Erkennung von *cis*-1-Alkenylethern sehr nützlich<sup>[17, 44]</sup>.

Wie die meisten langkettigen Verbindungen sind die Alkoxylipide polymorph<sup>[45, 46]</sup>. So kommen Hexadecyldipalmitoyl- und Octadecyldistearoylglycerol jeweils in zwei, (1-Hexadecenyl)dipalmitoyl- und (1-Octadecenyl)distearoylglycerol in jeweils vier Formen vor<sup>[45]</sup>. Diese polymorphen Lipide lassen sich durch ihre kritischen Mischtemperaturen mit Nitromethan oder Acetonitril gut charakterisieren<sup>[47]</sup>.

Sehr verdünnte Lösungen von Batylalkohol (1), R = Octadecyl, in Chloroform sind schwach rechtsdrehend, 10proz. Lösungen zeigen keine optische Aktivität, während stärker konzentrierte schwach linksdrehend sind<sup>[10, 48]</sup>. Die Diacetate sowie die Isopropyliden-Derivate von 1-O-Alkylglycerolen weisen wesentlich höhere spezifische Drehwerte als Batylalkohol auf<sup>[10]</sup>. Auch die Alkyldiacyl- (7) und Alkenyldiacyl-



Schema 1

Die ionischen Alkoxylipide kommen hauptsächlich im Gehirn und peripheren Nervengewebe höherer Tiere vor. Das chromatographische Verhalten dieser Phospholipide

glycerole (8) aus der Leber der Seeratte haben eine höhere spezifische Drehung als die nicht acylierten Verbindungen<sup>[49]</sup>.

Für die quantitative Bestimmung von neutralen und ionischen Lipiden, die Alkyl- oder Alkenyl-Reste enthalten, ist die gaschromatographische Analyse mit „inneren Standards“<sup>[50]</sup> am zuverlässigsten. Bei der Radioreagens-Methode<sup>[20]</sup> werden Alkyl- und Alkenyldiacetyl-glycerole mit markierten Acetyl-Resten dünn-schichtchromatographisch getrennt und jeweils radiometrisch bestimmt<sup>[51]</sup>.

Die Acyl-, Alkyl- und Alkenyl-Reste in Alkoxy-lipiden wie (7) und (8) werden meist als Methylester, Alkylisopropylidenglycerole bzw. Aldehyde oder Dimethylacetale gaschromatographisch analysiert. Schema 1 zeigt, wie Alkoxy-lipide in diese Derivate umgewandelt werden können<sup>[30,52]</sup>.

Um die Acyl-Reste der ionischen Alkoxy-lipide in Gemischen von Glycerophospholipiden, welche dieselbe Base enthalten, zu analysieren, bedarf es spezifischer Reaktionen und Trennungen<sup>[53]</sup>.

Aus neutralen<sup>[30,31]</sup> sowie aus ionischen Alkoxy-lipiden<sup>[54,55]</sup> können durch Zersetzung der mit LiAlH<sub>4</sub> gebildeten Komplexe mit Wasser außer den Alkyl- auch 1-Alkenyl-glycerole gewonnen werden. Diese Desacylierung ist geeignet, Alkyl- sowie 1-Alkenyl-glycerole auch aus sehr geringen Substanzmengen zu gewinnen und zu analysieren.

Die Alkyl-glycerole werden dünn-schichtchromatographisch gereinigt und nach Umwandlung in Alkylisopropylidenglycerole<sup>[30,56]</sup> oder Alkylglykolaldehyde<sup>[24,57]</sup> gaschromatographisch getrennt.

Zur Analyse der 1-Alkenyl-Gruppen gewinnt man durch säurekatalysierte Hydrolyse der neutralen (8) oder ionischen Plasmalogene [z. B. (3)] Gemische von Aldehyden<sup>[30,58]</sup> oder durch Umsetzung mit Methanol Gemische der Dimethylacetale<sup>[30,59]</sup>. Die Aldehyde<sup>[30,52]</sup> und auch deren Dimethylacetale<sup>[30]</sup> sind gaschromatographisch gut zu trennen. Störungen durch Bildung von *cis*- und *trans*-1-Alkenylalkylethern<sup>[59]</sup> können durch Reduktion der Aldehyde zu Alkoholen, deren Acetylierung und Analyse der Alkylacetate umgangen werden<sup>[30,31]</sup>.

Wird die säurekatalysierte Hydrolyse der 1-Alkenyl-Derivate unmittelbar auf dem Dünnschichtchromatogramm durchgeführt, so lassen sich die Reaktionsprodukte voneinander sowie von unveränderten Diacyl- und Alkylacylglycerolipiden trennen<sup>[60]</sup>.

Während in den Lipiden menschlicher und tierischer Gewebe gesättigte und ungesättigte Fettsäuren mit bis zu sechs Doppelbindungen verestert sind<sup>[52]</sup>, enthalten die Alkyl- und 1-Alkenyl-Reste in den Alkoxy-lipiden – außer der Vinyl-ether-Doppelbindung – höchstens eine zusätzliche Doppelbindung. Tabelle 1 zeigt ein typisches Beispiel.

Neben Alkyl- und 1-Alkenyl-Resten mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen kommen meist nur geringe Anteile von Resten anderer Kettenlängen vor. Die Vermutung einer biogenetischen Verwandtschaft zwischen Lipiden, die Alkyl-, und solchen, die 1-Alkenyl-Reste enthalten<sup>[10]</sup>, erscheint im Hinblick auf diese Befunde recht einleuchtend. Diese Annahme wird auch dadurch gestützt, daß sowohl die Alkyl- als auch die 1-Alkenyl-Reste mit 18 Kohlenstoffatomen aus den Alkoxy-lipiden der Leber von Knorpelfischen<sup>[62,63]</sup> die zusätzliche Doppelbindung hauptsächlich in 9-Stellung, die Reste mit 20 Kohlenstoffatomen hauptsächlich in 13-Stellung enthalten<sup>[62]</sup>. Erstaunlicherweise kommen in den 1-*O*-Acyl-, -Alkyl- und -1-Alkenyl-Resten der neutralen Lipide aus der Leber der Seeratte verzweigte Ketten in verhältnismäßig hohen Anteilen vor (2,6, 5,0 bzw. 16,4%), während die 2-*O*-Acyl-Reste praktisch unverzweigt sind<sup>[37]</sup>. Auch die Alkoxy-lipide im Herzen und in der Milch von Wiederkäuern sind reich an verzweigten Alkyl- und Alkenyl-Resten<sup>[53,64]</sup>.

In menschlichen und tierischen Geweben kommt auch eine Vielfalt von Glyceroglykolipiden vor, die sich von 1-*O*-Alkyl-glycerolen ableiten<sup>[65]</sup>.

Die unverseifbare Fraktion aus den neutralen und ionischen Lipiden in der Leber des Grönlandhais (*Somniosus microcephalus*)<sup>[66]</sup> sowie anderer Meeresorganismen<sup>[67]</sup> enthält 1-*O*-(2-Methoxyhexadecyl)- und 1-*O*-(2-Methoxyoctadecyl)glycerol. Derivate dieser Methoxyalkyl-glycerole kommen auch im Knochenmark, in den Erythrocyten sowie in der Milch des Menschen und verschiedener Tiere vor<sup>[68]</sup>. Vor allem in der Leber des Grönlandhais sind – im Gegensatz zu nahezu allen bisher untersuchten tierischen Geweben – auch Lipide mit mehrfach-ungesättigten Methoxyalkyl-Resten enthalten<sup>[67]</sup>. Außer den Estern von 1-*O*-Alkyl- und 1-*O*-(2-Methoxyalkyl)glycerolen kommen im Leberöl des Grönlandhais auch noch Ester von 1-*O*-(2-Hydroxyalkyl)glycerolen vor<sup>[69]</sup>. Die Hardersche Drüse des Kaninchens enthält

Tabelle 1. Alkyl- und 1-Alkenyl-Gruppen in den Alkoxy-lipiden des menschlichen Herzens [a] [61] (Sp. = Spur). (7): Alkyldiacetyl-glycerole; (4) bzw. (14): Alkylacylglycerophosphorylaminoethanole bzw. -choline; (8): 1-Alkenyldiacetyl-glycerole; (3) bzw. (3a): 1-Alkenylacylglycerophosphorylaminoethanole bzw. -choline.

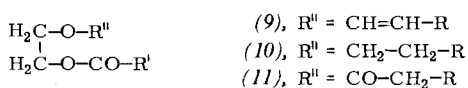
Ketten-länge	Zahl der Doppelbindungen [b]	(7) [%]	Alkyl-Gruppen in (4) [%]	(14) [%]	(8) [%]	1-Alkenyl-Gruppen in (3) [%]	(3a) [%]
< 14		Sp.	4.1	3.8	—	—	—
14: 0 verzw.		—	1.9	—	—	—	—
14: 0		Sp.	1.5	1.5	Sp.	Sp.	Sp.
15: 0 verzw.		Sp.	Sp.	Sp.	Sp.	Sp.	Sp.
15: 0		Sp.	1.0	1.7	1.5	0.4	1.0
16: 0 verzw.		Sp.	—	—	Sp.	Sp.	Sp.
16: 0		35.3	41.9	50.5	60.8	35.3	62.6
17: 0 verzw. }							
(16: 1)		Sp.	Sp.	Sp.	3.0	Sp.	Sp.
17: 0		Sp.	Sp.	Sp.	—	3.2	Sp.
18: 0 verzw.		—	Sp.	Sp.	Sp.	Sp.	3.5
18: 0		39.0	31.9	21.5	20.4	38.9	16.8
18: 1		25.7	17.7	21.0	14.3	20.5	14.2
18: 2		Sp.	Sp.	Sp.	Sp.	1.6	1.9
> 18		Sp.	Sp.	Sp.	Sp.	Sp.	Sp.

[a] Frau, 42 Jahre alt. [b] Vor dem Doppelpunkt ist die Kettenlänge und danach die Zahl der Doppelbindungen angegeben. verzw. = verzweigt.

hydroxysubstituierte Alkyldiacylglycerole, deren Hydroxy-Gruppe, die mit einer langkettigen Fettsäure verestert ist, sich in der Mitte des Alkyl-Rests befindet<sup>[70]</sup>.

Sehr geringe Mengen von Phospholipiden, die Derivate von 1,2-Di-*O*-alkyl-*sn*-glycerolen sind, kommen im Herzen des Menschen<sup>[71]</sup> sowie des Rindes<sup>[72]</sup> vor. Das halophile Bacterium *Halobacterium cutirubrum* enthält relativ hohe Anteile von Phospho- und Glykolipiden, die sich von 2,3-Di-*O*-phytanyl-*sn*-glycerol ableiten<sup>[73,74]</sup>. Ähnliche Verbindungen wurden in *Sulfolobus acidocaldarius*<sup>[75]</sup> und *Thermoplasma acidophilum* gefunden<sup>[76]</sup>.

Die Gewebe wirbelloser Seetiere, aber auch anderer Organismen enthalten außer Lipiden auf Glycerol-Basis auch langkettige Derivate von Diolen mit zwei bis fünf Kohlenstoffatomen. Diese „Diol-Lipide“ sowie Diol-phospholipide und -glycolipide sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet<sup>[77,78]</sup>. Besonders reich an Diollipiden ist der Seestern *Distolasterias nipon*<sup>[78]</sup>. Etwa 35% seiner Lipide leiten sich von Ethandiol ab; sie enthalten neben Diacylethandiolen (11) auch Alkylacyl- (10) und 1-Alkenyl-acylethandiole („neutrale Diolplasmalogene“) (9)<sup>[78]</sup>. Die Diol-lipide werden meist indirekt über Spaltstücke identifiziert<sup>[77,78]</sup>; zumindest die neutralen Verbindungen lassen sich von den entsprechenden Glycerol-Derivaten trennen<sup>[78,80]</sup>.



Es ist noch zu erwähnen, daß im Rinderherzen Alkylether des Cholesterins<sup>[81]</sup> und im Rinder- sowie Schweineherzen sehr geringe Mengen der entsprechenden 1-Alkenylether<sup>[82]</sup> vorkommen. Auch im Kiefer des Tümmlers *Phocoena phocoena* sind ungewöhnliche Alkoxylipide enthalten – Di-*O*-alkylpentandiole, deren Alkyl-Reste nahezu ausschließlich 18 Kohlenstoff-Atome aufweisen<sup>[83]</sup>.

Methoden zum Nachweis und zur Isolierung von natürlich vorkommenden Alkoxylipiden sind ausführlich beschrieben worden<sup>[84]</sup>.

Für bio-medizinische Untersuchungen werden neben den natürlich vorkommenden Alkoxylipiden vielfach auch deren symmetrisch gebaute Analoga verwendet. Methoden zur Charakterisierung und Analyse dieser ungewöhnlichen Lipide wurden entwickelt<sup>[85-87]</sup>. Die Trialkylglycerole, die nur synthetisch zugänglich sind<sup>[88]</sup>, werden besonders in Fettresorptions-Studien und klinischen Tests eingesetzt. Eine Lipid-Fraktion aus der Präputialdrüse der Maus, die man für Trialkylglycerole gehalten hatte<sup>[89]</sup>, erwies sich als ein Gemisch von Alkylacetaten<sup>[90]</sup>.

### 3. Synthese von Alkoxylipiden

Als chromatographische Methoden zur Analyse von Lipiden zur Verfügung standen, wurde es möglich, auch die Synthese dieser Naturstoffe mit besseren Erfolgsaussichten intensiv zu bearbeiten. In den sechziger Jahren wurden systematisch Synthesen der natürlich vorkommenden Alkoxylipide sowie verwandter Verbindungen entwickelt.

#### 3.1. Alkylether

Methoden zur Synthese von 1-*O*-Alkylglycerolen (1) sind von besonderem Interesse, weil aus diesen Verbindungen

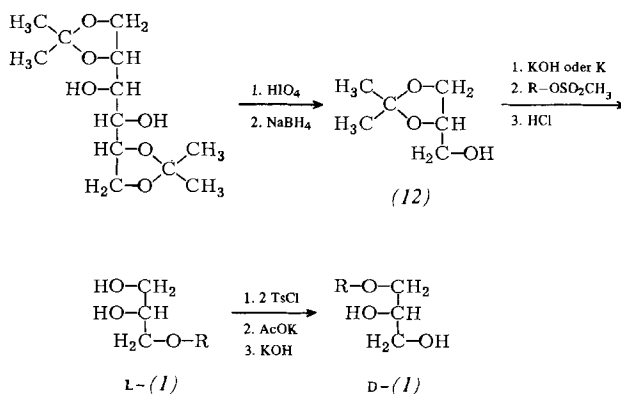
verhältnismäßig einfach viele andere Alkoxylipide zu gewinnen sind.

Ein älteres Verfahren, das auf der Alkylierung von Allylalkohol mit langkettigen Alkylhalogeniden und darauffolgender Oxidation des Alkylallylethers<sup>[2,91]</sup> beruht, ist natürlich nur zur Darstellung gesättigter Alkylglycerole – als racemische Gemische – geeignet. Die klassische Synthesemethode geht von Isopropylidenglycerol (12) aus, das mit Alkyljodiden<sup>[10]</sup> oder -tosylaten<sup>[92]</sup> alkyliert wird. Aus den Alkylisopropylidenglycerolen erhält man nach Abspaltung der Schutzgruppe mit wäßriger Mineralsäure die 1-*O*-Alkylglycerole (1)<sup>[10,92]</sup>. Da bei der Darstellung des Selachylalkohols nach der oben genannten Methode der *cis*-9-Octadecenyl-Rest zum großen Teil in den *trans*-Rest übergeht, wurde die Verbindung durch Reaktion von Isopropylidenglyceroltosylat mit Natrium-*cis*-9-octadecenolat gewonnen<sup>[93]</sup>. Dabei tritt allerdings Umalkylierung ein<sup>[25]</sup>, so daß als Hauptprodukt ein Dialkylether gebildet wird, während die Ausbeute an Selachylalkohol unter 20% liegt<sup>[93]</sup>.

Die Alkylierung der beiden optisch aktiven Isopropylidenglycerole (12) mit Alkyljodiden oder -tosylaten bildet die Grundlage von Untersuchungen, die die Konfigurationsbestimmung der natürlich vorkommenden Alkylglycerole ermöglichen. Sie gehören der D-Reihe an, sind also 1-*O*-Alkyl-*sn*-glycerole<sup>[10]</sup>.

Ein Vergleich der Methoden zur Synthese dieser Verbindungen führte zur Ausarbeitung eines Verfahrens<sup>[25]</sup>, das seither nahezu ausschließlich angewendet wird: Isopropylidenglycerol (12) wird mit einem Alkylmethansulfonat („Alkylmesylat“) in siedendem Benzol in Gegenwart von Kalium kondensiert; arbeitet man in Xylol in Gegenwart von Kaliumhydroxid, so wird das sich bildende Wasser durch azeotrope Destillation entfernt<sup>[25]</sup>. Durch Abspaltung der Schutzgruppe mit Salzsäure erhält man in bis zu 80% Ausbeute 1-*O*-Alkylglycerole (1). Dieses Verfahren ist zur Darstellung gesättigter und einfach- sowie mehrfach-ungesättigter 1-*O*-Alkylglycerole, auch in optisch aktiver Form<sup>[49]</sup>, geeignet (Schema 2). Wir konnten auf diesem Weg ein nützliches radioaktiv markiertes Präparat, 1-*O*-[1-<sup>14</sup>C]Hexadecylglycerol, synthetisieren.

Schema 2 zeigt auch, wie aus den besonders leicht zugänglichen „unnatürlichen“ 3-*O*-Alkyl-*sn*-glycerolen, den L-Isomeren, die in der Natur vorkommenden D-Isomere zu gewinnen sind: Walden-Umkehrung der Ditosylate von L-(1) mit Kaliumacetat in Ethanol und nachfolgende alkalische Hydrolyse führen zu den gewünschten Produkten<sup>[94]</sup>.



Schema 2

1-*O*-(2-Methoxyalkyl)glycerole<sup>[66, 67]</sup> können, von Methyl-2-brompalmitat ausgehend, über Methyl-2-methoxypalmitat, 2-Methoxyhexadecanol, anschließende Reaktion des Tosylats oder Mesylates mit Isopropylidenglycerol (12) und Abspaltung der Schutzgruppe erhalten werden<sup>[66, 95]</sup>. Auch 1-*O*-(2-Hydroxyalkyl)glycerole sind synthetisiert worden<sup>[96]</sup>.

Die symmetrisch gebauten 2-*O*-Alkylglycerole, die bisher in der Natur nicht gefunden werden konnten, erwiesen sich in bio-medizinischen Untersuchungen als nützlich. 2-*O*-Alkylglycerole – auch mit Doppelbindungen – sind durch Alkylierung von 1,3-Benzylidenglycerol mit Alkyljodiden<sup>[97]</sup>, -tosylaten<sup>[98]</sup> oder, in besonders guten Ausbeuten, mit Alkylmethansulfonaten<sup>[87]</sup> und säurekatalysierte Abspaltung von Benzaldehyd leicht zugänglich.

Die isomeren Alkylglycerole lassen sich mit Säurechloriden in Benzol/Pyridin in die Diester<sup>[85, 87, 99]</sup> umwandeln, aus denen durch enzymatische Hydrolyse der  $\alpha$ -ständigen Esterbindung 1-*O*-Alkyl-2-acylglycerole<sup>[100]</sup> und 1-Acyl-2-*O*-alkylglycerole<sup>[87]</sup> entstehen.

Die 1,2-Di-*O*-alkylglycerole sind durch Alkylierung von  $\alpha$ -Trityl<sup>[73, 101]</sup> oder  $\alpha$ -Tetrahydropyranylglycerol<sup>[102]</sup> und Abspaltung der Schutzgruppe mit Säure erhältlich. Beide Methoden eignen sich, wenn man von optisch aktiven Glycerol-Derivaten ausgeht, auch zur Darstellung enantiomerer 1,2-Di-*O*-alkylglycerole, sind jedoch nicht zu gebrauchen, wenn in 1- und 2-Stellung des Glycerols zwei verschiedene Alkyl-Reste eingeführt werden sollen. Solche „gemischten“ Verbindungen können durch Alkylierung von 1-*O*-Alkyl-3-*O*-tritylglycerolen und Abspaltung der Schutzgruppe dargestellt werden<sup>[88]</sup>.

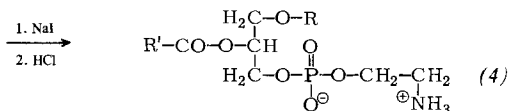
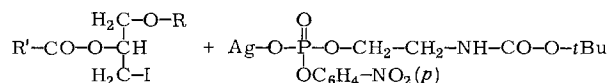
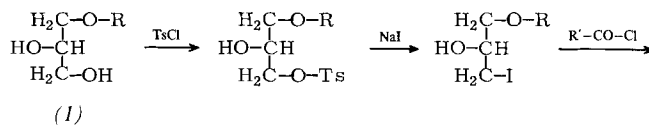
1,3-Di-*O*-alkylglycerole sind durch partielle Alkylierung von 1-*O*-Alkylglycerolen<sup>[88]</sup> oder durch Alkylierung von 2-*O*-Benzylglycerol und anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe zugänglich<sup>[103]</sup>. Das erstgenannte Verfahren führt allerdings zu Gemischen, die chromatographisch getrennt werden müssen, während die zweite Methode nur zur Darstellung gesättigter Verbindungen zu verwenden ist. 1,3-Di-*O*-alkylglycerole, auch mit Doppelbindungen, sind durch Umsetzung von 1,3-Dichlorpropanol mit Natriumalkoholaten zu erhalten; die Ausbeuten befriedigen jedoch nicht<sup>[87]</sup>.

Die Synthese der Trialkylglycerole ist relativ umständlich. Es gelingt bisher weder, Glycerol mit Alkylhalogeniden oder Mesylaten in guten Ausbeuten zu alkylieren, noch, Tribrompropan oder Tri-*O*-mesylglycerol mit Alkoholaten zu Trialkylglycerolen umzusetzen. Dies ist wohl weniger auf die unterschiedliche Löslichkeit der Reaktionspartner als auf sterische Hinderung zurückzuführen. Dennoch erscheint der Versuch lohnend, die Phasentransfer-Technik anzuwenden. Die isomeren Alkylglycerole<sup>[87, 88]</sup> wie die isomeren Dialkylglycerole<sup>[87, 102]</sup> lassen sich in etwa gleich guten Ausbeuten weiter alkylieren. Es wäre ideal, wenn es gelänge, Triacylglycerole (6) direkt in Trialkylglycerole umzuwandeln. Bei der Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> und BF<sub>3</sub> in Ether entstehen zwar die gewünschten Verbindungen, aber in Ausbeuten unter 5%<sup>[104]</sup>.

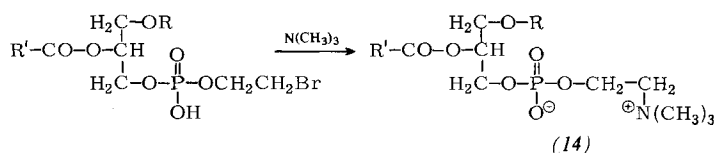
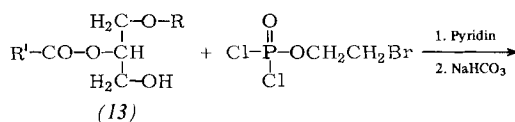
Die Glykol-Spaltung von 1-*O*-Alkylglycerolen mit Natriumperiodat in Pyridin<sup>[57]</sup> liefert Alkylglykolaldehyde, die mit LiAlH<sub>4</sub> zu *O*-Alkylethandiolon reduziert werden können<sup>[79]</sup>; beide Reaktionen verlaufen quantitativ. Di-*O*-alkylethandiole sowie Dialkylether anderer Diole sind durch Alkylierung der Diole<sup>[105]</sup> oder der Alkyldiole<sup>[79]</sup> zugänglich.

Alkylether des Cholesterins bilden sich in guten Ausbeuten, wenn man Mesylate bei Gegenwart von Kaliumhydroxid in siedendem Benzol mit Cholesterin umsetzt<sup>[106]</sup>.

Methoden für die Synthese von Diacylglycerophosphoryl-aminoethanol (5) und -cholin eignen sich auch zur Gewinnung von Alkylacyl- und Dialkylglycerophospholipiden



(siehe <sup>[107, 108]</sup>). Diese und ähnliche Phospholipide lassen sich durch Kondensation einer disubstituierten Glycerophosphorsäure mit einem „geschützten“ Aminoethanol gewinnen<sup>[100, 109]</sup>.



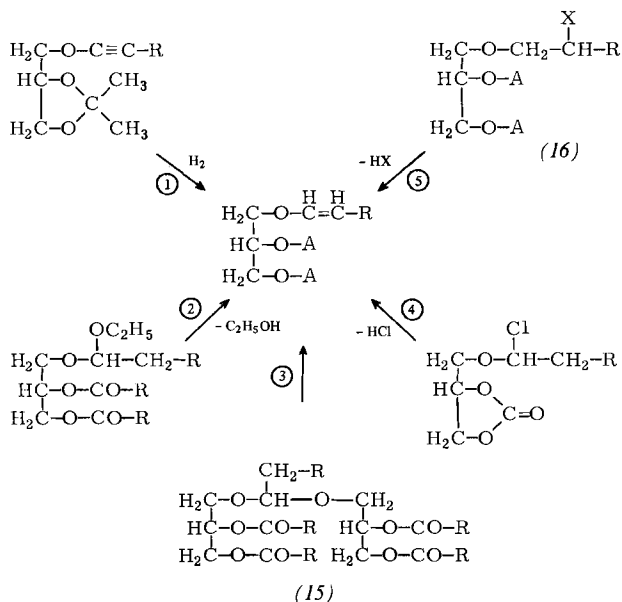
Aus den disubstituierten Glycerol-Derivaten (13) sind Glycerophosphorylcholine<sup>[110]</sup> wie 1-*O*-Alkyl-2-acyl- (14)<sup>[100, 108]</sup> und 1-Acyl-2-*O*-alkyl-<sup>[41, 111]</sup>, 1,2- und 1,3-Di-*O*-alkylglycerophosphorylcholine<sup>[112, 113]</sup> sowie Lyso-Verbindungen zugänglich, z. B. 1-*O*- und 2-*O*-Alkylglycerophosphorylcholine<sup>[114]</sup>.

Phosphorylierung von (13) mit Phosphoroxidchlorid und Reaktion des Produkts mit Cholinchlorid in Pyridin führen zu disubstituierten Glycerophosphorylcholinen<sup>[94]</sup>.

Die beschriebenen Methoden sind auch zur Synthese der Diolphospholipide geeignet. In biochemischen Untersuchungen werden außer den natürlich vorkommenden ionischen Alkoxylipiden häufig auch analoge Verbindungen verwendet. Synthesen solcher Substanzen sind in zwei Übersichten beschrieben worden<sup>[115]</sup>.

### 3.2. 1-Alkenylether

Mehrere Arbeitsgruppen haben sich bemüht, 1-*O*-(1-Alkenyl)glycerole zu synthetisieren (Schema 3, A = H oder CO R). Versuche, diese Substanzen durch partielle Hydrierung eines 1-Alkynyl-Derivats mit Lindlar-Katalysator (Methode 1) zu gewinnen, schlugen fehl<sup>[116]</sup>. Die Eliminierung von Ethanol (Methode 2) oder die Abspaltung eines Diacylglycerols (Methode 3) aus den Acetalen (15) erwies sich als nur bedingt brauchbar<sup>[117, 118]</sup>. Bei der thermischen Zersetzung von Acetalen bilden sich nämlich nahezu ausschließlich *trans*-1-Alkenyl-Derivate<sup>[119]</sup>, während die natürlich vor-

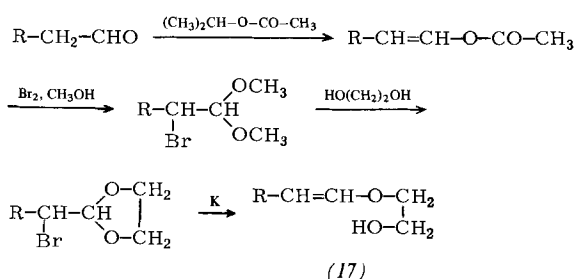


Schema 3

kommenden Plasmalogene *cis*-konfiguriert sind<sup>[17,44]</sup>. Brauchbar ist die Eliminierung von Chlorwasserstoff aus einem 1-*O*-(1-Chloralkyl)glycerolcarbonat (Methode 4)<sup>[13,119]</sup>. Zwar entstehen auch bei dieser Reaktion *cis-trans*-Gemische, aber die erwünschte *cis*-Verbindung liegt in relativ hohen Anteilen vor und kann durch Argentations-Chromatographie isoliert werden<sup>[120]</sup>. Mit dieser Synthese (Methode 4) können auch optisch aktive, den natürlichen 1-*O*-(1-Alkenyl)-*sn*-glycerolen und den neutralen und ionischen Plasmalogenen entsprechende Substanzen erhalten werden<sup>[120,121]</sup>. Wie die enantiomeren 1-*O*-Alkylglycerole (1)<sup>[194]</sup> lassen sich die *sn*-1- und *sn*-3-isomeren 1-*O*-(1-Alkenyl)glycerole durch Walden-Umkehrung über die Ditosylate ineinander umwandeln (siehe Schema 2)<sup>[122]</sup>. Die Eliminierung von *p*-Toluolsulfonsäure oder Iodwasserstoff aus den substituierten Derivaten (16) (Methode 5) ist zur Synthese von 1-*O*-(1-Alkenyl)glycerolen und deren Estern (8) geeignet<sup>[123]</sup>. Nach diesem Verfahren wurden Plasmalogene vom Typ (3)<sup>[124]</sup> sowie ein „Cardiolipin-Plasmalogen“<sup>[125]</sup> dargestellt.

Die Synthese neutraler und ionischer Diol-Plasmalogenen ist wesentlich einfacher als die der entsprechenden Glycerol-Derivate.

Bei der Synthese von 1-Alkenylethandiol (17) entstehen *cis-trans*-Gemische, die sich durch Chromatographie an silbernitrat-impregniertem Kieselgel trennen lassen<sup>[126]</sup>. Acylierung von *cis*- und *trans*-(17) führt zu den neutralen Diol-Plasmalogenen und deren *trans*-Isomeren [vgl. (9)]<sup>[127]</sup>.



Synthesen, die eine Reaktion mit einem Halogen oder Halogenwasserstoff einschließen, sind nicht zur Darstellung von

Verbindungen geeignet, die im 1-Alkenyl-Rest eine zusätzliche Doppelbindung enthalten. Derartige Derivate des Glycerols und Ethandiols sind jedoch leicht aus tierischen Geweben zu gewinnen. So führt die Hydrogenolyse der Gesamtlipide aus Rinderherzen zu einem Gemisch von Alkoholen, Alkylglycerolen und 1-Alkenylglycerolen – vorausgesetzt, daß man die mit LiAlH<sub>4</sub> erhaltenen Komplexe mit Wasser und nicht mit Säure zersetzt (vgl. Schema 1)<sup>[55]</sup>. Die 1-Alkenylglycerole sind durch Chromatographie an Kieselgel leicht als eine Lipidklasse zu isolieren, reine Verbindungen können daraus durch Umkehrphasen-Chromatographie isoliert werden. Aus Gemischen von 1-*O*-(1-Alkenyl)glycerolen lassen sich durch Periodat-Spaltung in Pyridin 1-Alkenyl-Derivate des Glykolaldehyds und durch deren Reduktion 1-Alkenylethandiole gewinnen, die chromatographisch getrennt werden<sup>[53]</sup>. Die Isolierung von Alkenylglycerolen und ihre Umwandlung in Alkenylethandiole bietet gegenüber allen rein synthetischen Methoden den Vorteil, daß keine Trennung der gewünschten *cis*-Verbindungen von den *trans*-Isomeren erforderlich ist. – Ein interessanter Buchartikel ist ausschließlich der Chemie der „aldehydogenen Lipide“ gewidmet<sup>[128]</sup>.

## 4. Biosynthese und Stoffwechsel der Alkoxylipide

1-*O*-Alkylglycerole werden im tierischen Organismus verhältnismäßig schnell gebildet und weiter umgesetzt. Schon Mitte der fünfziger Jahre hat man mit radioaktiv markierten Substraten nachweisen können, daß der Seestern *Asterias rubens* sowohl Glycerol als auch Acetat in Acyllipide (Esterlipide) und Alkoxylipide (Etherlipide) einbaut<sup>[129]</sup>. Die Ratte resorbiert mit der Nahrung zugeführte Alkylglycerole nahezu vollständig<sup>[130]</sup>. Diese Verbindungen werden im Dünndarm der Ratte teils verestert, teils gespalten; in Gegenwart molekularer Sauerstoffs entstehen die entsprechenden Fettsäuren<sup>[130,131]</sup>.

### 4.1. Biosynthese

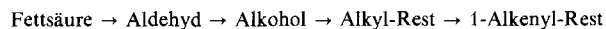
Bei Untersuchungen zur Aufklärung der Biosynthese von Alkoxylipiden interessierte zunächst die Antwort auf folgenden Fragen:

1. Wie sind die Alkoxylipide (Etherlipide) mit den Acyllipiden (Esterlipiden) verwandt?
2. Bilden sich die Alkyl-Reste aus den 1-Alkenyl-Resten oder umgekehrt?
3. Warum enthalten sowohl Alkyl- als auch 1-Alkenyl-Reste – außer der Vinyether-Doppelbindung – höchstens eine zusätzliche Doppelbindung, während die Acyl-Reste auch mehrfach-ungesättigt sein können?

Ein Vergleich der Lage der Doppelbindung in den einfach-ungesättigten Ketten der neutralen Alkoxylipide aus der Leber der Seeratte ließ große Ähnlichkeit in der Struktur der Alkyl-, 1-Alkenyl- und Acyl-Reste erkennen<sup>[62]</sup>. Dieser Befund bekräftigte die Vermutung, daß sich die langkettigen Alkyl- und 1-Alkenyl-Reste aus den entsprechenden Fettsäuren bilden könnten (vgl. auch <sup>[63,132]</sup>).

Die Ergebnisse von Versuchen an Herz-Lungen-Präparaten des Hundes wiesen darauf hin, daß gesättigte langkettige

Alkohole schneller als Aldehyde oder Säuren in die 1-Alkenyl-Reste der ionischen Plasmalogene eingebaut werden<sup>[133]</sup>. Das gleiche gilt für das Verdauungsorgan des Seesterns *Asterias forbesi*<sup>[134]</sup> sowie die isolierten Mägen von Haien<sup>[135]</sup>. Versuche an der Schnecke *Arion ater* sowie an *Tetrahymena pyriformis* ergaben schließlich, daß aus Derivaten von 1-*O*-Alkylglycerolen solche von 1-*O*-(1-Alkenyl)glycerolen – Plasmalogene – entstehen können<sup>[136]</sup>. Nach Stoffwechseluntersuchungen mit radioaktiv markierter Palmitinsäure oder Stearinsäure oder den entsprechenden Aldehyden, Alkoholen oder Alkylglycerolen zu schließen bilden sich Alkyl- und 1-Alkenyl-Reste in Alkoxylipiden offenbar wie folgt:



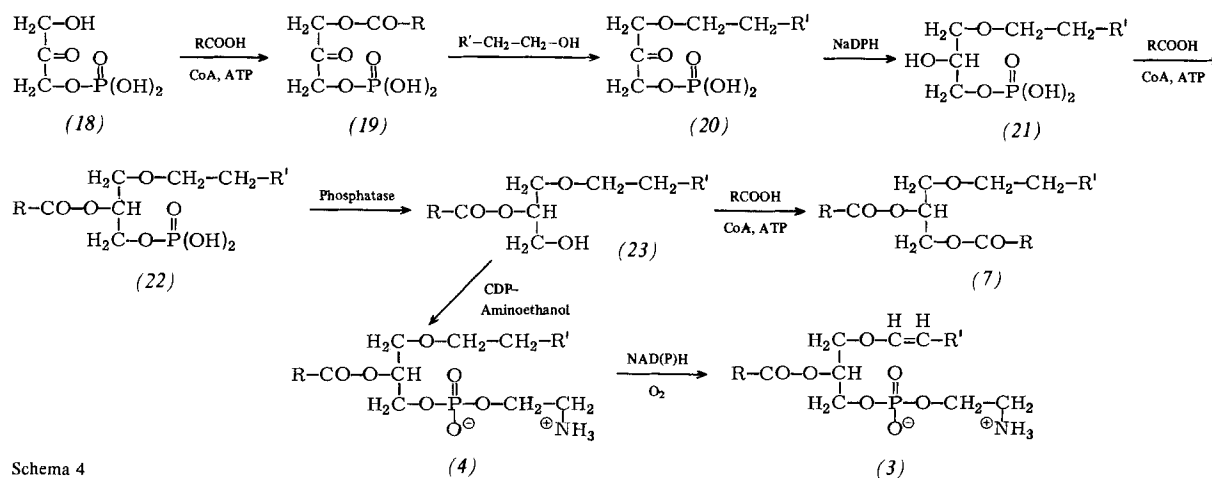
In Ratten- und Hundeherzen konnten „freie“ Aldehyde nachgewiesen werden<sup>[137]</sup>. Aus Rinderherzen wurden außerdem die entsprechenden „freien“ Alkohole isoliert<sup>[138]</sup>. Die Aldehyde und Alkohole in tierischen Geweben sind stets gesättigt und einfach-ungesättigt, und sie haben vor allem Ketten mit 16 und 18 Kohlenstoffatomen<sup>[90, 137–139]</sup>.

Vor etwa zehn Jahren führten systematische Untersuchungen in mehreren Laboratorien zur Aufklärung der Biosynthese von Alkoxylipiden in tierischen Geweben (siehe dazu Schema 4). Inkubiert man Leber-Mitochondrien oder Herz-Mikrosomen mit Dihydroxyacetonphosphat (18) und einem langkettigen Alkohol in Gegenwart von ATP, CoA, NaF sowie  $\text{Mg}^{2+}$ , so bildet sich ein 1-*O*-Alkyldihydroxyacetonphosphat (20)<sup>[140]</sup>. Dieselbe Reaktion in Mikrosomen aus der Dünndarmmucosa der Ratte wird durch *p*-Chlorquecksilberbenzoat gehemmt<sup>[141]</sup>. – Glyceraldehydphosphorsäure fungiert nicht als Acceptor für den Alkyl-Rest<sup>[142]</sup>.

Die Frage, ob sich Alkyl-Reste aus 1-Alkenyl-Resten bilden, konnte verneint werden<sup>[151, 152]</sup>. Versuche in tierischen Geweben<sup>[100, 152]</sup> sowie in zellfreien Systemen<sup>[153, 154]</sup> haben gezeigt, daß die 1-*O*-Alkyl-2-*O*-acyl-*sn*-glycerophosphorylaminoethanole (4) die direkte Vorstufe der 1-*O*-(1-Alkenyl)-Derivate („Aminoethanol-Plasmalogene“) (3) sind. Die 1-Alkenyl-Reste bilden sich durch *cis*-Eliminierung der (1*S*)- und (2*S*)-Wasserstoffatome im Alkyl-Rest<sup>[155]</sup>. Das Enzym, das diese Reaktion katalysiert, ist an die mikrosomale Membran gebunden. Es erfordert molekularen Sauerstoff und NAD(P)H als Cofaktoren<sup>[153, 154]</sup>, vermutlich auch Cytochrom  $b_5$ <sup>[154, 156]</sup>. Diese Desaturase wird durch Proteine stimuliert<sup>[153, 157]</sup>.

Die den Aminoethanolen (4) entsprechenden Choline (14) werden nicht zu den Plasmalogenen dehydriert<sup>[153, 158]</sup>.

Jede Stufe der Biosynthese von Alkoxylipiden wurde ausschließlich mit Substraten untersucht, die gesättigte Ketten mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen aufwiesen. Schema 4 läßt deshalb nicht erkennen, warum die Alkyl- und 1-Alkenyl-Reste der Alkoxylipide außer der Vinylether-Doppelbindung höchstens eine zusätzliche Doppelbindung enthalten.



Schema 4

Mit einem Acyldihydroxyacetonphosphat (19) als Alkyl-Acceptor bildet sich das 1-*O*-Alkyl-Derivat (20), ohne daß CoA zugesetzt werden müßte<sup>[143]</sup>. Verbindungen vom Typ (20) sind zwar als Zwischenstufe der Biosynthese von Alkoxylipiden charakterisiert worden<sup>[144]</sup>, aber es ist noch ungeklärt, wie der Acyl-/Alkyl-Austausch erfolgt. Verwendet man [<sup>18</sup>O]-Hexadecanol in vivo oder in vitro als Substrat, so findet man <sup>18</sup>O in der Alkoxy-Gruppe der gebildeten Alkoxylipide<sup>[143]</sup>. Bei der Reaktion (19)→(20) wird ein Wasserstoffatom von C-1 des *sn*-Glycerol-Rests gelöst<sup>[146]</sup> und durch ein Wasserstoffatom aus dem Medium ersetzt<sup>[147]</sup>; die Konfigu-

Gibt man Ratten ein Futter, das reich an Lipiden mit mehrfach-ungesättigten Fettsäuren oder Aldehyden ist, so wirkt sich dies auf die Zusammensetzung der Alkyl- und 1-Alkenyl-Reste nicht aus<sup>[159, 160]</sup>. Füttert man den Tieren jedoch mehrfach-ungesättigte Alkohole<sup>[159, 161]</sup>, so findet man mehrfach-ungesättigte Ketten in diesen Resten<sup>[159–163]</sup>.

Das Fehlen mehrfach-ungesättigter Alkyl- und 1-Alkenyl-Reste in den Alkoxylipiden menschlicher und tierischer Gewebe beruht offenbar darauf, daß deren Vorstufen, d. h. mehrfach-ungesättigte Alkohole, in diesen Geweben nicht vorkommen. Es liegt nahe zu vermuten, daß im Organismus,

wie schon lange bekannt ist<sup>[164]</sup>, zwar gesättigte Fettsäuren – wahrscheinlich über die Aldehyde – zu Alkoholen reduziert werden, ebenso einfach-ungesättigte, nicht jedoch mehrfach-ungesättigte Fettsäuren.

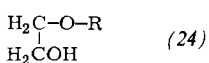
In der Tat konnten mehrere Autoren die Reduktion von CoA-Derivaten gesättigter Fettsäuren zu Aldehyden<sup>[165]</sup> und auch die Reduktion von Aldehyden zu Alkoholen<sup>[166, 167]</sup> nachweisen. So ist es verständlich, daß in tierischen Geweben<sup>[139]</sup> und Exkrementen<sup>[159, 168, 169]</sup> nur gesättigte und einfach-ungesättigte Alkohole zu finden sind, selbst wenn die Tiere hochungesättigte Triacylglycerole<sup>[159]</sup> oder Fettsäuren<sup>[168]</sup> gefressen hatten.

In jüngster Zeit bemühten sich mehrere Arbeitskreise, die Substratspezifität der an der Biosynthese von Alkoxylipiden beteiligten Enzyme zu erforschen. So wurden äquimolare Gemische von Säuren<sup>[169]</sup>, auch äquimolare Gemische von Aldehyden<sup>[170]</sup>, von Alkoholen<sup>[171]</sup> und von Alkylglycerolen<sup>[172]</sup> an Ratten verfüttert und der Einbau dieser Verbindungen in die Alkoxylipide der Dünndarmmucosa bestimmt. Eine Gruppe dieser Gemische bestand jeweils aus gesättigten Substanzen mit 13, 15, 17 und 19 Kohlenstoffatomen, während die andere Gruppe Verbindungen mit 19 Kohlenstoffatomen und 0, 1 und 2 Doppelbindungen enthielt<sup>[173]</sup>. Da die Lipide in den Geweben der Ratte nur sehr geringe Anteile an Ketten mit ungerader Zahl von Kohlenstoffatomen enthalten, ist es leicht, den Stoffwechsel der Verbindungen in den gefütterten Gemischen durch gaschromatographische Analysen der Alkyl-, 1-Alkenyl- und Acyl-Reste zu verfolgen. Voraussetzung ist natürlich, daß die Komponenten der gemischten Substrate nicht ineinander umgewandelt werden. Diese Bedingung ist zumindest bei den Aldehyden, Alkoholen und Alkylglycerolen erfüllt.

Analysen der Alkyl- und 1-Alkenyl-Reste in den ionischen Alkoxylipiden der Dünndarmmucosa von Ratten ergaben, daß die an der Biosynthese der Alkoxylipide aus Fettsäuren beteiligten Enzyme sowohl hinsichtlich der Kettenlänge als auch hinsichtlich der Zahl der Doppelbindungen der Vorstufen stark substratspezifisch sind<sup>[159, 162, 170-172]</sup>.

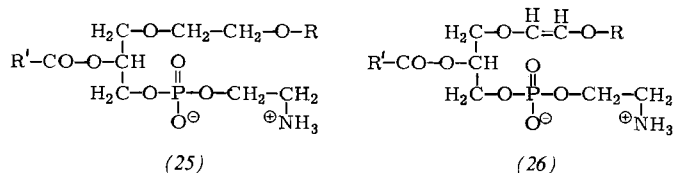
Stoffwechseluntersuchungen an komplexen Lipiden sollten deshalb nicht ausschließlich mit Substraten einer bestimmten Kettenlänge und einer bestimmten Anzahl von Doppelbindungen – und auch nicht nur mit winzigen Mengen radioaktiv markierter Verbindungen – durchgeführt werden. Wenn die Komponenten nicht miteinander reagieren, erscheint es vorteilhaft, statt einzelner Verbindungen ein Gemisch von Substraten zu verfüttern. Im Gegensatz zu Stoffwechseluntersuchungen mit radioaktiv markierten Verbindungen ist bei einem solchen ernährungsphysiologischen Versuch Substratsättigung gewährleistet.

Die Möglichkeit, durch diätetische Maßnahmen die Lipidzusammensetzung und damit die Resorptionseigenschaften der Dünndarmmucosa zu verändern, mag für die Therapie von Krankheiten des Magen-Darm-Kanals von Interesse sein.



Im Gehirn der Ratte werden langkettige 1,2-Diole in 1-*O*-(2-Hydroxyalkyl)glycerophosphorylaminoethanole und -choline eingebaut<sup>[174]</sup>; langkettige Ketoalkohole bilden entsprechende Derivate der 1-*O*-(2-Oxoalkyl)glycerole<sup>[175]</sup>.

Man mag erwarten, daß die 1-Alkenyl-Derivate des Ethandiols (17) entsprechend den Glycerinverbindungen aus Alkylethern vom Typ (24) entstehen können. Dies trifft jedoch nicht zu; die Derivate (24) werden vielmehr vom Organismus wie einfache langkettige Alkohole umgesetzt<sup>[176]</sup>. So bildet sich ein 1-(2-Alkoxyethyl)-2-*O*-acylglycerophosphorylaminoethanol (25), das auch zu einem Plasmalogen-Analogon (26) dehydriert werden kann<sup>[176]</sup>.



Außer (25) entsteht auch das Cholin-Derivat; dieses wird jedoch in Analogie zum Glycerophospholipid nicht zu einem Plasmalogen-Analogon dehydriert<sup>[175]</sup>.

## 4.2. Stoffwechsel

Mit der Nahrung zugeführte 1-*O*-Alkylglycerole<sup>[161, 172, 177]</sup> und deren Ester<sup>[178]</sup> werden von Mensch und Tier auch in verhältnismäßig großen Mengen gut vertragen. Die Alkylglycerole werden teils unverändert resorbiert<sup>[130, 161, 179]</sup>, teils gespalten, wobei sich aus den Alkyl-Resten die entsprechenden Fettsäuren bilden<sup>[130, 179]</sup>. Es ist bemerkenswert, daß zwar die natürlich vorkommenden 1-*O*-Alkyl-*sn*-glycerole in der Dünndarmmucosa acyliert werden, nicht jedoch die „unnatürlichen“ 3-*O*-Alkyl-*sn*-glycerole<sup>[180]</sup>. Auch 1-*O*-Alkylglycerophosphorylaminoethanole und -choline werden in der Mucosa schnell acyliert<sup>[100]</sup>. Aus den 1-*O*-Alkyl-2-*O*-acylglycerophosphorylaminoethanolen (4) bilden sich Plasmalogene, nicht jedoch aus den entsprechenden Cholininen (14)<sup>[100]</sup>. Alkohole, die mit der Nahrung zugeführt werden, treten in den Alkyl-Resten, aber nicht in den 1-Alkenyl-Resten der Alkoxylipide im Blut von Versuchstieren auf<sup>[181]</sup>; die Alkohole scheinen die Blut-Gehirn-Schranke nicht zu durchdringen<sup>[182]</sup>. – Über das Verhalten der 2-*O*-Alkylglycerole und ihrer Ester im tierischen Organismus ist noch wenig bekannt.

Die Toxizität der isomeren Di-*O*-alkylglycerole und ihrer Ester wurde noch nicht untersucht. Mit radioaktiv markierten 1,2- und 1,3-Di-*O*-alkylglycerolen hat man festgestellt, daß die Resorption dieser Verbindungen nicht von der Stellung der Alkyl-Reste, wohl aber in starkem Maß von deren Kettenlänge abhängt. So werden über 50% der beiden isomeren Dioctylglycerole, jedoch nur 10% der Dioctadecylglycerole intakt resorbiert<sup>[112]</sup>. Die 1,2-Di-*O*-alkylglycerole werden im Verdauungstrakt wesentlich schneller acyliert als ihre symmetrischen Isomere<sup>[112]</sup>. 1,2-Di-*O*-alkylglycerophosphorylaminoethanole und -choline werden nur schlecht resorbiert<sup>[112]</sup>. Interessant ist, daß die Resorption von Sterolen durch Dialkylglycerophosphorylcholine gehemmt wird<sup>[183]</sup>.

Die Trialkylglycerole sind nicht giftig<sup>[184, 185, 188]</sup>. Diese Verbindungen werden, sofern sie Ketten mit mehr als 12 Kohlenstoffatomen aufweisen, im Magen-Darm-Kanal der Ratte<sup>[186-188]</sup> und des Schweins<sup>[187]</sup> nicht hydrolytisch gespalten, sondern unverändert ausgeschieden<sup>[186-188]</sup>. Da die Trialkylglycerole zudem die Resorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen nicht beeinträchtigen<sup>[188]</sup>, ist es möglich,



Nahrungsfette mit diesen „nicht-fettenden Fetten“ zu „verdünnen“ – und so ihren Nährwert zu verringern – ohne ihre physikalischen und organoleptischen Eigenschaften wesentlich zu verändern<sup>[184]</sup>. Der Anwendung von Trialkylglycerolen in der Lebensmittelindustrie steht vor allem der hohe Preis dieser Substanzen entgegen. Hinzu kommt, daß die Trialkylglycerole wesentlich leichter oxidieren als die Triacylglycerole, die eigentlichen Nahrungsfette<sup>[185, 189]</sup>.

Bisher ist nicht bekannt, welche Funktionen die Alkoxylipide im Organismus erfüllen.

## 5. Anwendung von Alkoxylipiden in bio-medizinischen Untersuchungen

Alkoxylipide und Acyllipide haben ähnliche physikalische Eigenschaften, unterscheiden sich jedoch in ihrem Verhalten gegenüber Säuren, Basen und lipolytischen Enzymen. So sind Lipide, die Alkyl-Reste enthalten, in biologischen Systemen, in denen Acyllipide enzymatisch gespalten werden, in der Regel als stabile Modellsustanzen zu verwenden.

Mit enantiomeren Alkyldiacylglycerolen, die <sup>3</sup>H- und <sup>14</sup>C-markierte Alkyl- bzw. Acyl-Reste enthielten, wurde die Stereospezifität von Lipoprotein-Lipase aus menschlichen und tierischen Geweben untersucht<sup>[190]</sup>. In ähnlicher Weise wurden 1,2-Di-O-alkyl-3-O-acylglycerole und 1,3-Di-O-alkyl-2-O-acylglycerole mit radioaktiv markierten Acyl-Resten zur Bestimmung der Positionsspezifität von Lipoprotein-Lipasen verwendet<sup>[191, 192]</sup>. Demnach erstreckt sich die Spezifität dieser Enzyme auf die Konfiguration des Substrats, die Stellung der Acyl-Reste am Glycerin, die Kettenlänge und die Zahl der Doppelbindungen<sup>[192, 193]</sup>.

Radioaktiv markierte 1-O- und 2-O-Alkylglycerole<sup>[194]</sup> sowie 1,2- und 1,3-Di-O-alkylglycerole<sup>[112]</sup> wurden zur Erforschung der Resorption von Fetten verwendet. Aus Resorptionsstudien mit markierten Trialkylglycerolen<sup>[187, 188, 195]</sup> wurde gefolgert, daß Triacylglycerole, „Fette“, nicht intakt, z. B. durch Pinocytose, resorbiert werden können<sup>[186]</sup>.

Nachdem erkannt worden war, wie unzuverlässig der <sup>131</sup>I-Triolein-Test zur quantitativen Bestimmung der Fett-Resorption ist<sup>[196]</sup>, wurden klinische Untersuchungsmethoden entwickelt, die auf der Anwendung radioaktiv markierter Trialkylglycerole beruhen<sup>[187, 197, 198]</sup>. So wurde empfohlen, Patienten ([9,10-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>]Hexadecyl)didodecylglycerol, als nicht resorbierbaren Indikator, zusammen mit ([1-<sup>14</sup>C]Trioleoyl)glycerol, als „Fett“, zu verabreichen, und aus der Änderung des Isotopenverhältnisses (<sup>3</sup>H: <sup>14</sup>C) nach Durchgang durch den Magen-Darm-Kanal den Anteil an resorbiertem Fett zu errechnen<sup>[197]</sup>.

1-O-Alkylglycerophosphorylcholine und deren Derivate<sup>[199]</sup> sowie 1-O-Alkyl-2-acyl- (14) und 1,2-Di-O-alkylglycerophosphorylcholine<sup>[200]</sup> wurden zur Untersuchung von Lipid-Lipid- und Lipid-Protein-Wechselwirkungen verwendet, die zum Verständnis des Aufbaus und der Funktion biologischer Membranen beitragen sollen.

## 6. Ausblick

Noch sind viele Fragen offen: Warum enthalten pflanzliche Gewebe keine oder nur geringe Mengen von Alkoxylipiden? Welche Funktionen haben die Plasmalogene im Gehirn? Welche physiologischen Vorgänge sind durch Verän-

derung der Zusammensetzung von Alkoxylipiden in Organen zu beeinflussen? Warum enthalten Krebszellen wesentlich höhere Anteile an Alkyldiacylglycerolen als gesunde Zellen?

Seit über 30 Jahren erscheinen immer wieder Berichte über wundersame Wirkungen der Alkoxylipide. So sollen Alkylglycerole unter anderem bakteriostatisch wirken, gegen radioaktive Strahlung schützen, die Wundheilung fördern und das Wachstum von Tumoren hemmen. Diese Effekte wurden ausschließlich mit Präparaten erzielt, die aus tierischen Geweben isoliert worden waren. Synthetische Verbindungen hingegen waren wirkungslos. Wahrscheinlich sind die bisher beobachteten biologischen Wirkungen auf Begleitstoffe der Alkoxylipide zurückzuführen.

Eingegangen am 8. September 1978 [A 276]

- [1] M. Tsujimoto, *Ind. Eng. Chem.* **8**, 889 (1916).
- [2] C. Dorée, *Biochem. J.* **4**, 72 (1909).
- [3] E. André, M. T. François, C. R. Acad. Sci. **183**, 663 (1926); T. P. Hilditch, J. A. Lovern, *J. Soc. Chem. Ind.* **48**, 365 (1929).
- [4] A. Kossel, S. Edlbacher, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **94**, 264 (1915).
- [5] M. Tsujimoto, Y. Toyama, *Chem. Umschau Geb. Fette, Öle, Wachse, Harze* **29**, 27, 35, 43 (1922); Y. Toyama, *ibid.* **29**, 237, 245 (1922).
- [6] Y. Toyama, *Chem. Umschau Geb. Fette, Öle, Wachse, Harze* **31**, 61 (1924).
- [7] I. M. Heilbron, W. M. Owens, *J. Chem. Soc.* **1928**, 942.
- [8] G. G. Davies, I. M. Heilbron, W. M. Owens, *J. Chem. Soc.* **1930**, 2542.
- [9] W. H. Davies, I. M. Heilbron, W. E. Jones, *J. Chem. Soc.* **1933**, 165.
- [10] E. Baer, H. O. L. Fischer, *J. Biol. Chem.* **140**, 397 (1941).
- [11] R. Feulgen, K. Voit, *Pflügers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere* **206**, 390 (1924).
- [12] R. Feulgen, Th. Bersin, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **260**, 217 (1939).
- [13] E. Klenk, H. Debusch, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **296**, 179 (1954).
- [14] M. M. Rapport, R. E. Franzl, *J. Biol. Chem.* **225**, 851 (1957); M. M. Rapport, B. Lerner, N. Alonzo, R. E. Franzl, *ibid.* **225**, 859 (1957).
- [15] G. V. Marinetti, J. Erbland, E. Stotz, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1624 (1958); **81**, 861 (1959).
- [16] H. Debusch, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **311**, 266 (1958); **317**, 182 (1960).
- [17] H. R. Warner, W. E. M. Lands, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 60 (1963).
- [18] H. E. Carter, D. B. Smith, D. N. Jones, *J. Biol. Chem.* **232**, 681 (1958); L. Svennerholm, H. Thorin, *Biochim. Biophys. Acta* **41**, 371 (1960).
- [19] J. C. M. Schogt, P. Haverkamp-Begemann, J. Koster, *J. Lipid Res.* **1**, 446 (1959).
- [20] H. K. Mangold, *Fette, Seifen, Anstrichm.* **61**, 877 (1959).
- [21] H. K. Mangold, D. C. Malins, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **37**, 383 (1960).
- [22] D. C. Malins, H. K. Mangold, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **37**, 576 (1960).
- [23] R. Blomstrand, J. Gürtler, *Acta Chem. Scand.* **13**, 1466 (1959).
- [24] D. C. Malins, *Chem. Ind. (London)* **1960**, 1359.
- [25] W. J. Baumann, H. K. Mangold, *J. Org. Chem.* **29**, 3055 (1964).
- [26] J. Gigg, R. Gigg, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 16.
- [27] H. K. Mangold, *J. Labelled Compd.* **4**, 3 (1968).
- [28] F. Snyder: *Ether Lipids, Chemistry and Biology*. Academic Press, New York 1972.
- [29] H. K. Mangold, K. D. Mukherjee, *J. Chromatogr. Sci.* **13**, 398 (1975).
- [30] H. H. O. Schmid, H. K. Mangold, *Biochem. Z.* **346**, 13 (1966).
- [31] H. H. O. Schmid, W. J. Baumann, H. K. Mangold, *Biochim. Biophys. Acta* **144**, 344 (1967).
- [32] N. Tuna, H. K. Mangold in R. D. Jones: *Evolution of the Atherosclerotic Plaque*. University of Chicago Press, Chicago 1963.
- [33] H. H. O. Schmid, L. L. Jones, H. K. Mangold, *J. Lipid Res.* **8**, 692 (1967).
- [34] R. Wood, F. Snyder, *J. Lipid Res.* **8**, 494 (1967); F. Snyder, R. Wood, *Cancer Res.* **28**, 972 (1968); **29**, 251 (1969).
- [35] O. Renkonen, *Acta Chem. Scand.* **21**, 1108 (1967); *J. Lipid Res.* **9**, 34 (1968).
- [36] O. Renkonen, *Biochim. Biophys. Acta* **125**, 288 (1966).
- [37] W. J. Baumann, T. Takahashi, H. K. Mangold, H. H. O. Schmid, *Biochim. Biophys. Acta* **202**, 468 (1970).
- [38] D. J. Hanahan, R. Watts, *J. Biol. Chem.* **236**, PC 59 (1961); O. Renkonen, *Acta Chem. Scand.* **17**, 634 (1963).
- [39] W. E. M. Lands, P. Hart, *Biochim. Biophys. Acta* **98**, 532 (1965).
- [40] G. H. de Haas, L. Sarda, J. Roger, *Biochim. Biophys. Acta* **106**, 638 (1965).
- [41] A. J. Slotboom, G. H. de Haas, P. P. M. Bensen, G. J. Burbach-Westerhuis, L. L. M. van Deenen, *Chem. Phys. Lipids* **4**, 15 (1970).
- [42] W. J. Baumann, H. W. Ulshöfer, *Chem. Phys. Lipids* **2**, 114 (1968).
- [43] J. Cymerman Craig, D. P. G. Hamon, *J. Org. Chem.* **30**, 4168 (1965); H. H. O. Schmid, W. J. Baumann, H. K. Mangold, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4797 (1967).

- [44] W. T. Norton, E. L. Gottfried, M. M. Rapport, *J. Lipid Res.* 3, 456 (1962).
- [45] A. Seher, F. Spener, H. K. Mangold in H. G. Wiedemann: *Thermal Analysis*. Birkhäuser, Basel 1972, Vol. 3, S. 109.
- [46] A. Seher, *Chem. Phys. Lipids* 8, 134 (1972); A. Seher, G. Werner, *ibid.* 11, 203 (1973).
- [47] H. H. O. Schmid, H. K. Mangold, W. O. Lundberg, W. J. Baumann, *Microchem. J.* 11, 306 (1966).
- [48] Y. Toyama, T. Ishikawa, *J. Chem. Soc. Jpn.* 59, 1367 (1938).
- [49] W. J. Baumann, V. Mahadevan, H. K. Mangold, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 347, 52 (1966).
- [50] K. L. Su, H. H. O. Schmid, *Lipids* 9, 208 (1974).
- [51] H. K. Mangold, noch unveröffentlicht.
- [52] H. H. O. Schmid, N. Tuna, H. K. Mangold, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 348, 370 (1967).
- [53] H. H. O. Schmid, T. Takahashi, *Biochim. Biophys. Acta* 164, 141 (1968).
- [54] G. A. Thompson, Jr., P. Lee, *Biochim. Biophys. Acta* 98, 151 (1965).
- [55] W. J. Baumann, H. H. O. Schmid, J. K. G. Kramer, H. K. Mangold, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 349, 1677 (1968).
- [56] D. J. Hanahan, J. Ekholm, C. M. Jackson, *Biochemistry* 2, 630 (1963).
- [57] W. J. Baumann, H. H. O. Schmid, H. K. Mangold, *J. Lipid Res.* 10, 132 (1969).
- [58] Z. L. Bandi, *Chem. Phys. Lipids* 3, 409 (1969).
- [59] V. Mahadevan, F. Phillips, C. V. Viswanathan, *Chem. Phys. Lipids* 2, 183 (1968).
- [60] H. H. O. Schmid, H. K. Mangold, *Biochim. Biophys. Acta* 125, 182 (1966); L. A. Horrocks, *J. Lipid Res.* 9, 469 (1968).
- [61] F. Spener, H. K. Mangold, *J. Lipid Res.* 10, 609 (1969).
- [62] H. H. O. Schmid, P. C. Bandi, H. K. Mangold, W. J. Baumann, *Biochim. Biophys. Acta* 187, 208 (1969).
- [63] F. Spener, H. K. Mangold, *J. Lipid Res.* 12, 12 (1971).
- [64] J. C. M. Schogt, P. Haverkamp-Begemann, J. H. Recourt, *J. Lipid Res.* 2, 142 (1961).
- [65] W. T. Norton, M. Brotz, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 12, 198 (1964); I. Ishizuka, M. Suzuki, T. Yamakawa, *J. Biochem. (Tokyo)* 73, 77 (1973); B. L. Slomiany, A. Slomiany, G. B. J. Glass, *Eur. J. Biochem.* 78, 33 (1977).
- [66] B. Hallgren, G. Stållberg, *Acta Chem. Scand.* 21, 1519 (1967).
- [67] B. Hallgren, A. Niklasson, G. Stållberg, H. Thorin, *Acta Chem. Scand. B* 28, 1035 (1974).
- [68] B. Hallgren, A. Niklasson, G. Stållberg, H. Thorin, *Acta Chem. Scand. B* 28, 1029 (1974).
- [69] B. Hallgren, G. Stållberg, *Acta Chem. Scand. B* 28, 1074 (1974).
- [70] K. Kasama, W. T. Rainey, Jr., F. Snyder, *Arch. Biochem. Biophys.* 154, 648 (1973).
- [71] M. Popović, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 340, 18 (1965); E. L. Pugh, M. Kates, D. J. Hanahan, *J. Lipid Res.* 18, 710 (1977).
- [72] G. V. Marinetti, J. Erblund, E. Stotz, *Biochim. Biophys. Acta* 33, 403 (1959).
- [73] M. Kates, B. Palameta, L. S. Yengoyan, *Biochemistry* 4, 1595 (1965).
- [74] M. Kates, L. S. Yengoyan, P. S. Sastry, *Biochim. Biophys. Acta* 98, 252 (1965); M. Kates, B. Palameta, M. B. Perry, G. A. Adams, *ibid.* 137, 213 (1967).
- [75] T. A. Langworthy, W. R. Mayberry, P. F. Smith, *J. Bacteriol.* 119, 106 (1974).
- [76] T. A. Langworthy, *Biochim. Biophys. Acta* 487, 37 (1977).
- [77] O. Lindberg, *Ark. Kemi* 16 A, N 15 (1943); 23 A, N 2 (1946); L. D. Bergelson, V. A. Vaver, N. V. Prokazova, A. N. Ushakov, G. A. Popkova, *Biochim. Biophys. Acta* 116, 511 (1966).
- [78] V. A. Vaver, N. A. Pisareva, B. V. Roznov, A. N. Ushakov, *Chem. Phys. Lipids* 7, 75 (1971).
- [79] W. J. Baumann, H. H. O. Schmid, H. W. Ulshöfer, H. K. Mangold, *Biochim. Biophys. Acta* 144, 355 (1967).
- [80] H. P. Kaufmann, H. K. Mangold, K. D. Mukherjee, *J. Lipid Res.* 12, 506 (1971); M. Calderon, W. J. Baumann, *Biochim. Biophys. Acta* 210, 7 (1970); Übersicht: L. D. Bergelson, *Fette, Seifen, Anstrichm.* 75, 89 (1973).
- [81] H. Funasaki, J. R. Gilbertson, *J. Lipid Res.* 9, 766 (1968).
- [82] J. R. Gilbertson, H. H. Garlich, R. A. Gelman, *J. Lipid Res.* 11, 201 (1970).
- [83] U. Varanasi, D. C. Malins, *Science* 166, 1158 (1969).
- [84] Übersichten: C. V. Viswanathan, *Chromatogr. Rev.* 98, 129 (1974); H. H. O. Schmid, P. C. Bandi, K. L. Su, *J. Chromatogr. Sci.* 13, 478 (1975); H. K. Mangold, K. D. Mukherjee, *Ergeb. Exp. Med.* 20, 118 (1976).
- [85] W. J. Baumann, H. K. Mangold, *Biochim. Biophys. Acta* 116, 570 (1966).
- [86] H. H. O. Schmid, W. J. Baumann, J. M. Cubero, H. K. Mangold, *Biochim. Biophys. Acta* 125, 189 (1966); R. Wood, W. J. Baumann, F. Snyder, H. K. Mangold, *J. Lipid Res.* 10, 128 (1969).
- [87] G. F. Cegla, H. K. Mangold, H. Greten, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, im Druck.
- [88] W. J. Baumann, H. K. Mangold, *J. Org. Chem.* 31, 498 (1966).
- [89] F. M. Helmy, M. H. Hack, *Comp. Biochem. Physiol.* 23, 329 (1967).
- [90] F. Spener, H. K. Mangold, G. Sansone, J. G. Hamilton, *Biochim. Biophys. Acta* 192, 516 (1969).
- [91] N. Kornblum, H. N. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* 64, 3045 (1942).
- [92] E. Baer, L. J. Rubin, H. O. L. Fischer, *J. Biol. Chem.* 155, 447 (1944).
- [93] E. Baer, H. O. L. Fischer, L. J. Rubin, *J. Biol. Chem.* 170, 337 (1947).
- [94] G. K. Chacko, D. J. Hanahan, *Biochim. Biophys. Acta* 164, 252 (1968).
- [95] G. Stållberg, *Chem. Scr.* 7, 31 (1975).
- [96] T. Muramatsu, H. H. O. Schmid, *Chem. Phys. Lipids* 9, 123 (1972).
- [97] T. H. Bevan, T. Malkin, *J. Chem. Soc.* 1960, 350.
- [98] S. C. Gupta, F. A. Kummerow, *J. Org. Chem.* 24, 409 (1959).
- [99] L. J. Stegerhoek, P. E. Verkade, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 75, 143 (1956).
- [100] F. Paltauf, *Biochim. Biophys. Acta* 260, 352 (1972).
- [101] P. J. Thomas, J. H. Law, *J. Lipid Res.* 7, 453 (1966).
- [102] F. Paltauf, F. Spener, *Chem. Phys. Lipids* 2, 168 (1968).
- [103] R. Damico, R. C. Callahan, F. H. Mattson, *J. Lipid Res.* 8, 63 (1967).
- [104] H. C. Go, A. L. Branen, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 52, 427 (1975).
- [105] D. A. Shirley, J. R. Zietz, Jr., W. H. Reedy, *J. Org. Chem.* 18, 378 (1953).
- [106] F. Paltauf, *Monatsh. Chem.* 99, 1277 (1968).
- [107] Übersicht: A. J. Slotboom, H. M. Verheij, G. H. de Haas, *Chem. Phys. Lipids* 11, 295 (1973); F. J. M. Daemen, G. H. de Haas, L. L. M. van Deenen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 82, 487 (1963).
- [108] F. Paltauf, H. Hauser, M. C. Phillips, *Biochim. Biophys. Acta* 240, 539 (1971).
- [109] F. Paltauf, *Chem. Phys. Lipids* 17, 148 (1976); I. Barzilay, Y. Lapidot, *ibid.* 3, 280 (1969); R. Aneja, J. S. Chadha, A. P. Davies, *Biochim. Biophys. Acta* 218, 102 (1970); F. Paltauf, A. Holasek, *J. Biol. Chem.* 248, 1609 (1973).
- [110] R. Hirt, R. Berchtold, *Pharm. Acta Helv.* 33, 349 (1958).
- [111] H. U. Weltzien, O. Westphal, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 709, 240 (1967).
- [112] F. Paltauf, *Biochim. Biophys. Acta* 176, 818 (1969).
- [113] H. Eibl, D. Arnold, H. U. Weltzien, O. Westphal, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 709, 226 (1967).
- [114] D. Arnold, H. U. Weltzien, O. Westphal, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 709, 234 (1967).
- [115] Übersichten: F. Paltauf, *Chem. Phys. Lipids* 11, 270 (1973); A. F. Rosenthal, *Methods Enzymol.* 35, 429 (1975).
- [116] M. V. Berezovskaya, I. K. Sarycheva, N. A. Preobrazhenskii, *Zh. Obshch. Khim.* 34, 543 (1964); G. K. Chacko, K. Schilling, E. G. Perkins, *J. Org. Chem.* 32, 3698 (1967).
- [117] E. N. Zvonkova, I. K. Sarycheva, N. A. Preobrazhenskii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 159, 1079 (1964); T. V. Serebryakova, E. N. Zvonkova, G. A. Serebrennikova, N. A. Preobrazhenskii, *Zh. Org. Khim.* 2, 2004 (1966).
- [118] A. J. Slotboom, G. H. de Haas, L. L. M. van Deenen, *Chem. Phys. Lipids* 1, 192 (1967).
- [119] J. Cunningham, R. Gigg, *J. Chem. Soc.* 1963, 2968.
- [120] J. Gigg, R. Gigg, *J. Chem. Soc. C* 1967, 431.
- [121] J. Gigg, R. Gigg, *J. Chem. Soc. C* 1967, 1865.
- [122] V. I. Titov, G. A. Serebrennikova, T. P. Sobesskaya, R. P. Evstigneeva, *Zh. Org. Khim.* 6, 2412 (1971).
- [123] I. B. Viorov, G. A. Serebrennikova, R. P. Evstigneeva, *Tetrahedron Lett.* 1971, 4605; I. B. Viorov, G. A. Serebrennikova, N. A. Preobrazhenskii, *Zh. Org. Khim.* 6, 669 (1970).
- [124] G. A. Serebrennikova, A. V. Chebyshev, I. B. Viorov, G. N. Fedorova, R. P. Evstigneeva, *Khim. Prir. Soedin.* 7, 825 (1971); *Zh. Org. Khim.* 8, 1171 (1972).
- [125] V. I. Titov, G. A. Serebrennikova, R. P. Evstigneeva, *Zh. Org. Khim.* 8, 1166 (1972).
- [126] J. K. G. Kramer, H. K. Mangold, *Chem. Phys. Lipids* 3, 176 (1969).
- [127] J. K. G. Kramer, H. K. Mangold, *Chem. Phys. Lipids* 4, 332 (1970).
- [128] N. A. Preobrazhenskii, G. A. Parfenov in R. Bognár, V. Bruckner, Cs. Szántay: *Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds*. Akadémiai Kiadó, Budapest 1971, Vol. 4, S. 19.
- [129] M. L. Karnovsky, A. F. Brumm, *J. Biol. Chem.* 216, 689 (1955).
- [130] S. Bergström, R. Blomstrand, *Acta Physiol. Scand.* 38, 166 (1956).
- [131] A. Tietz, M. Lindberg, E. P. Kennedy, *J. Biol. Chem.* 239, 4081 (1964).
- [132] F. Snyder, M. L. Blank, *Arch. Biochem. Biophys.* 130, 101 (1969).
- [133] R. W. Keenan, J. B. Brown, B. H. Marks, *Biochim. Biophys. Acta* 51, 226 (1961).
- [134] J. Ellingboe, M. L. Karnovsky, *J. Biol. Chem.* 242, 5693 (1967).
- [135] S. J. Friedberg, R. C. Greene, *J. Biol. Chem.* 242, 5709 (1967).
- [136] G. A. Thompson, Jr., *Biochim. Biophys. Acta* 152, 409 (1968); V. M. Kapoulas, G. A. Thompson, Jr., *ibid.* 187, 594 (1969).
- [137] J. R. Gilbertson, W. J. Ferrell, R. A. Gelman, *J. Lipid Res.* 8, 38 (1967).
- [138] J. R. Gilbertson, R. C. Johnson, R. A. Gelman, C. Buffenmyer, *J. Lipid Res.* 13, 491 (1972).
- [139] T. Takahashi, H. H. O. Schmid, *Chem. Phys. Lipids* 4, 243 (1970); M. L. Blank, F. Snyder, *Lipids* 5, 337 (1970).
- [140] A. K. Hajra, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 37, 486 (1969).
- [141] F. Paltauf, *Biochim. Biophys. Acta* 260, 345 (1972).
- [142] F. Snyder, B. Malone, R. L. Wykle, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 34, 40 (1969).
- [143] A. K. Hajra, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 39, 1037 (1970).
- [144] F. Snyder, B. Malone, M. L. Blank, *J. Biol. Chem.* 245, 1790 (1970).
- [145] F. Snyder, W. T. Rainey, Jr., M. L. Blank, W. H. Christie, *J. Biol. Chem.* 245, 5853 (1970).
- [146] S. J. Friedberg, A. Heifetz, R. C. Greene, *J. Biol. Chem.* 246, 5822 (1971); *Biochemistry* 11, 297 (1972).
- [147] S. J. Friedberg, A. Heifetz, *Biochemistry* 12, 1100 (1973).

- [148] S. J. Friedberg, A. Helfetz, *Biochemistry* 14, 570 (1975).  
S. J. Friedberg, R. D. Alkek, *ibid.* 16, 5291 (1977).
- [149] R. L. Wykle, C. Piantadosi, F. Snyder, *J. Biol. Chem.* 247, 2944 (1972).
- [150] F. Snyder, M. L. Blank, B. Malone, *J. Biol. Chem.* 245, 4016 (1970).
- [151] H. Färniss, J. Strosznajder, H. Debuch, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 354, 697 (1973).
- [152] F. Paltauf, *FEBS Lett.* 17, 118 (1971).
- [153] F. Paltauf, A. Holasek, *J. Biol. Chem.* 248, 1609 (1973).
- [154] R. L. Wykle, M. L. Blank, B. Malone, F. Snyder, *J. Biol. Chem.* 247, 5442 (1972).
- [155] W. Stoffel, D. LeKim, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 352, 501 (1971).
- [156] F. Paltauf, R. A. Prough, B. S. S. Masters, J. M. Johnston, *J. Biol. Chem.* 249, 2661 (1974).
- [157] R. C. Baker, R. L. Wykle, J. S. Lockmiller, F. Snyder, *Arch. Biochem. Biophys.* 177, 299 (1976); F. Paltauf, *Eur. J. Biochem.* 85, 263 (1978).
- [158] H. H. O. Schmid, T. Muramatsu, K. L. Su, *Biochim. Biophys. Acta* 270, 317 (1972); F. Paltauf, *FEBS Lett.* 20, 79 (1972).
- [159] Z. L. Bandi, E. Aaes-Jørgensen, H. K. Mangold, *Biochim. Biophys. Acta* 239, 357 (1971).
- [160] Z. L. Bandi, I. Reichwald-Hacker, H. K. Mangold, noch unveröffentlicht.
- [161] Z. L. Bandi, H. K. Mangold, G. Holmer, E. Aaes-Jørgensen, *FEBS Lett.* 12, 217 (1970).
- [162] Z. L. Bandi, H. K. Mangold, noch unveröffentlicht.
- [163] K. L. Su, H. H. O. Schmid, *J. Lipid Res.* 13, 452 (1972).
- [164] D. Stetten, Jr., R. Schoenheimer, *J. Biol. Chem.* 133, 347 (1940).
- [165] R. C. Johnson, J. R. Gilbertson, *J. Biol. Chem.* 247, 6991 (1972); C. O. Rock, V. Fitzgerald, F. Snyder, *Arch. Biochem. Biophys.* 186, 77 (1978).
- [166] R. J. Kessler, W. J. Ferrell, *Int. J. Biochem.* 5, 365 (1974).
- [167] J. C. Kawalek, J. R. Gilbertson, *Arch. Biochem. Biophys.* 173, 649 (1976).
- [168] Z. L. Bandi, H. K. Mangold, *FEBS Lett.* 13, 198 (1971).
- [169] Z. L. Bandi, H. K. Mangold, *FEBS Lett.* 31, 97 (1973).
- [170] I. Reichwald-Hacker, H. Becker, H. K. Mangold, noch unveröffentlicht.
- [171] Z. L. Bandi, H. K. Mangold, *Nutr. Metab.* 22, 190 (1978).
- [172] I. Reichwald, H. K. Mangold, *Nutr. Metab.* 21 (Suppl. 1), 198 (1977).
- [173] H. K. Mangold, H. Becker, U. Cramer, F. Spener, *Chem. Phys. Lipids* 17, 176 (1976).
- [174] T. Muramatsu, H. H. O. Schmid, *J. Lipid Res.* 12, 740 (1971).
- [175] N. Chang, H. H. O. Schmid, *J. Biol. Chem.* 250, 4877 (1975).
- [176] H. H. O. Schmid, P. C. Bandi, Th. H. Madson, W. J. Baumann, *Biochim. Biophys. Acta* 488, 172 (1977).
- [177] W. E. Carlson, H. S. Bayley, *Can. J. Anim. Sci.* 48, 315 (1968).
- [178] R. Hardy, P. R. Mackie, *J. Sci. Food Agric.* 22, 382 (1971).
- [179] R. Blomstrand, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 102, 662 (1959).
- [180] F. Paltauf, *Biochim. Biophys. Acta* 239, 38 (1971).
- [181] S. J. Friedberg, *Lipids* 11, 587 (1976).
- [182] R. A. Gelman, J. R. Gilbertson, *Nutr. Metab.* 18, 169 (1975).
- [183] P. J. O'Connor, J. B. Rodgers, *Biochim. Biophys. Acta* 450, 402 (1976).
- [184] H. K. Mangold, A. Meizies, H. Becker, I. Reichwald, G. Cegla, *Proc. 4th Internatl. Rapeseed Conference, Gießen* 1974, S. 719.
- [185] V. Müller, *Fette, Seifen, Anstrichm.* 78, 412 (1976).
- [186] F. Spener, F. Paltauf, A. Holasek, *Biochim. Biophys. Acta* 157, 368 (1968).
- [187] W. E. Carlson, H. S. Bayley, *Br. J. Nutr.* 28, 295 (1972).
- [188] R. G. H. Morgan, A. F. Hofmann, *J. Lipid Res.* 11, 223 (1970).
- [189] N. Yanishlieva, H. Becker, H. K. Mangold, *Chem. Phys. Lipids* 18, 149 (1977).
- [190] F. Paltauf, F. Esfandi, A. Holasek, *FEBS Lett.* 40, 119 (1974); F. Paltauf, E. Wagner, *Biochim. Biophys. Acta* 431, 359 (1976).
- [191] H. Greten, R. I. Levy, H. Fales, D. S. Fredrickson, *Biochim. Biophys. Acta* 210, 39 (1970); G. Assmann, R. M. Krauss, D. S. Fredrickson, R. I. Levy, *J. Biol. Chem.* 248, 7184 (1973).
- [192] H. Greten, H. K. Mangold, G. Cegla, noch unveröffentlicht.
- [193] N. E. Hoffman, W. J. Simmonds, R. G. H. Morgan, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 50, 803 (1972); K. Y. Lee, D. M. Hurley, W. J. Simmonds, *Biochim. Biophys. Acta* 337, 214 (1974); S. J. Brand, R. G. H. Morgan, *ibid.* 369, 1 (1974).
- [194] W. W. Christie, *Lipids* 9, 876 (1974); A. Tietz, H. Weintraub, Y. Peled, *Biochim. Biophys. Acta* 388, 165 (1975).
- [195] K. Y. Lee, W. J. Simmonds, N. E. Hoffman, *Biochim. Biophys. Acta* 249, 548 (1971); R. W. St. Clair, N. D. M. Lehner, Th. E. Hamm, *Lipids* 10, 25 (1975).
- [196] N. Tuna, H. K. Mangold, D. G. Mosser, *J. Lab. Clin. Med.* 61, 620 (1963).
- [197] R. G. H. Morgan, A. F. Hofmann, *J. Lipid Res.* 11, 231 (1970).
- [198] J. Hoving, A. J. Valkema, J. H. P. Wilson, M. G. Woldring, *J. Lab. Clin. Med.* 86, 286 (1975).
- [199] H. U. Weltzien, *Biochim. Biophys. Acta* 311, 6 (1973); *Exp. Cell Res.* 92, 111 (1975); D. Sellin, D. F. H. Wallach, H. U. Weltzien, K. Resch, E. Sprenger, H. Fischer, *Eur. J. Immunol.* 4, 189 (1974); H. U. Weltzien, B. Arnold, A. Blume, H. G. Kalkoff, *Chem. Phys. Lipids* 16, 267 (1976).
- [200] F. T. Schwarz, F. Paltauf, P. Laggner, *Chem. Phys. Lipids* 17, 423 (1976); F. T. Schwarz, F. Paltauf, *Biochemistry* 16, 4335 (1977); J. W. Fong, L. J. Tirri, D. S. Deshmukh, H. Brockerhoff, *Lipids* 12, 857 (1977); L. J. Tirri, P. C. Schmidt, R. K. Pullarkat, H. Brockerhoff, *ibid.* 12, 863 (1977).

## Harnstoffe als Lösungsmittel in der chemischen Forschung

Von Barbara J. Barker, Joseph Rosenfarb und Joseph A. Caruso<sup>[\*]</sup>

N-Alkylierte Harnstoffe, auch cyclische Derivate, sind gut in reiner Form zu erhalten. Diese stabilen Verbindungen werden aufgrund ihres hohen Lösungsvermögens, ihres großen Flüssigkeitsbereichs sowie der günstigen Dielektrizitätskonstanten und Dipolmomente bereits als Lösungsmittel für technische Zwecke genutzt. Eine breitere Anwendung als Reaktionsmedien für elektrochemische und analytische Untersuchungen zeichnet sich ab.

### 1. Einleitung

Seit die Arbeit von Lüttringhaus und Dirksen<sup>[1]</sup> über Tetramethylharnstoff (TMU) erschien, ist sein Verhalten und das Verhalten ähnlicher Verbindungen eingehend untersucht worden, um die Verwendbarkeit dieser flüssigen Harnstoffe

als nichtwässrige Medien zu prüfen. Als Lösungsmittel dieser Art interessieren außer TMU vor allem Tetraethylharnstoff (TEU) – wie TMU offenkettig – und die cyclischen Analoga 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon („Dimethylethylenharnstoff“, DMEU) und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon („Dimethylpropylenharnstoff“, DMPU). Alle diese Verbindungen sind bei Raumtemperatur flüssig, weil die Alkylsubstituenten an den Stickstoffatomen die Bildung von Wasserstoffbrücken verhindern. Zu den bemerkenswerten Eigenschaften (im Hinblick auf die Verwendung als Lösungsmittel für elektrochemische Untersuchungen) gehören der große Flüssigkeitsbereich sowie günstige Dielektrizitätskonstanten und Dipolmomente.

Da man bei anorganisch- und organisch-chemischen Reaktionen zunehmend von nichtwässrigen Lösungsmitteln ab-

[\*] Prof. Dr. B. J. Barker [ ]

Department of Chemistry, Xavier University  
Cincinnati, Ohio 45207 (USA)

Dr. J. Rosenfarb  
Department of Chemistry, University of Florida  
Gainesville, Florida 32611 (USA)

Dr. J. A. Caruso  
Department of Chemistry, University of Cincinnati  
Cincinnati, Ohio 45221 (USA)

[+] Korrespondenzautorin.