

# Synthetische Beiträge zur Kenntnis der Cerebronsäure.<sup>1)</sup>

Von

Percy Brigl (z. Zt. im Felde).

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut der Universität Tübingen.)

(Experimentell abgeschlossen am 31. 7. 1914.)

(Der Redaktion zugegangen am 15. September 1915.)

Von den Cerebrosiden, diesen von Thudichum<sup>2)</sup> näher untersuchten Gehirnbestandteilen, ist am besten charakterisiert das von H. Thierfelder und Mitarbeitern<sup>3)</sup> eingehend studierte Cerebron. Wie dieser Forscher zeigen konnte, sind von den drei Bausteinen der Cerebroside — Zucker, Base und Säure — beim Cerebron der Zucker die Galaktose, die Base, das Sphingosin, ein ungesättigter, zweiwertiger Aminoalkohol der Formel  $C_{17}H_{35}NO_2$ , die Säure schließlich eine gesättigte Monoxyfettsäure der Formel  $C_{25}H_{50}O_3$ . Auch über die Verkettung dieser drei Bestandteile konnten schon recht eingehende Angaben gemacht werden.<sup>4)</sup> Aufzuklären blieb vor allem noch die genauere Struktur des Sphingosins und der Cerebronsäure.

Einer Anregung von Herrn Professor Thierfelder folgend, hat der Verfasser sich näher mit der Cerebronsäure beschäftigt.

Der erste, der eine bei der Spaltung von Cerebrosiden auftretende Säure genauer beschrieb, war Thudichum,<sup>5)</sup> der

<sup>1)</sup> Habilitationsschrift.

<sup>2)</sup> Thudichum, Die chem. Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere, Tübingen, Pietzcker 1901.

<sup>3)</sup> E. Wörner und H. Thierfelder. Diese Zeitschrift, Bd. 30, S. 542 (1900); H. Thierfelder, ebenda, Bd. 43, S. 21 (1904); Bd. 44, S. 367 (1905); F. Kitagawa und H. Thierfelder, ebenda, Bd. 49, S. 286 (1906); O. Riesser und H. Thierfelder, ebenda, Bd. 77, S. 508 (1912); K. Thomas und H. Thierfelder, ebenda, Bd. 77, S. 511 (1912).

<sup>4)</sup> H. Thierfelder, Diese Zeitschrift, Bd. 89, S. 250 (1914).

<sup>5)</sup> Seventh Annual Report of the Local Government Board 1877—78, Suppl. p. 288. London 1878. Journ. pract. Chem. (2), Bd. 25, S. 25 (1882), ebenda Bd. 53, S. 83 (1896).

aus dem Phrenosin eine Säure erhielt, der er die Formel  $C_{18}H_{36}O_2$  zuerteilte und die er daher, als anscheinend isomer mit der Stearinsäure, als Neurostearinsäure bezeichnete. Die Cerebronsäure zeigte zwar ähnliche Eigenschaften, war jedoch nicht mit der Neurostearinsäure identisch, da sie einen um  $16^\circ$  höheren Schmelzpunkt besaß. Vor allem aber bewiesen die Analysen von Thierfelder, daß in der Cerebronsäure eine Säure mit drei Sauerstoffatomen vorlag, von der Formel  $C_{25}H_{50}O_3$ . Da sich weiter zeigen ließ, daß das dritte Sauerstoffatom in Form einer acetylierbaren Hydroxylgruppe vorhanden war, war also die Cerebronsäure als Oxyfettsäure bestimmt. Ungewiß blieb noch die Stellung der Hydroxylgruppe, sowie die Struktur der Kohlenstoffkette. Diese Lücke beabsichtigte der Verfasser auszufüllen.

Hierin ist bis zu einem gewissen Grade Levene<sup>1)</sup> zuvor gekommen, der in den letzten Jahren in das Studium der Cerebroside eingegriffen hat. Bezüglich der Cerebronsäure kommt er zu dem Schluß, sie sei die  $\alpha$ -Oxysäure von wahrscheinlich normaler Struktur. Obgleich ich zu gleichem Schluß gelangt bin, sind doch die Untersuchungen von Levene wenig geeignet, die Frage zu klären, sondern eher zu verwirren, da sie größtenteils angestellt sind mit einem Material, das um  $16^\circ$  niedriger schmilzt als die Cerebronsäure Thierfelders, das aber trotzdem als Cerebronsäure bezeichnet wird, in der Annahme, es sei die Racem-Form der andern. Nun hält aber, wie im Anhang näher ausgeführt wird, diese Annahme der experimentellen Nachprüfung nicht stand.

Im folgenden wird nun, um die Unklarheit nicht noch zu vergrößern, unter Cerebronsäure nur die Substanz von Thierfelder verstanden, während die von Levene, die voraussichtlich mit der Neurostearinsäure Thudichums identisch ist, als Neurosäure bezeichnet wird. Auf die Versuche von Levene wird im Anhang näher eingegangen werden.

Daß in der Cerebronsäure das alkoholische Hydroxyl der Carboxylgruppe benachbart steht, konnte von mir durch die

<sup>1)</sup> P. A. Levene und W. A. Jakobs, Journ. of Biol. Chem., Bd. 12, S. 381 (1912); P. A. Levene und C. J. West, ebenda, Bd. 14, S. 257 (1913).

Fähigkeit der Cerebronsäure bewiesen werden, beim mehrstündigen Erhitzen mit Chloral auf  $160^{\circ}$  unter Bildung eines Chloralides zu reagieren, eine nach Wallachs Forschung für  $\alpha$ -Oxysäuren charakteristische Reaktion.<sup>1)</sup>

Nachdem so die Stellung der Hydroxylgruppe festgelegt war, mußte nun die Struktur der Kohlenstoffkette bestimmt werden. Ein gewisses Maß von Wahrscheinlichkeit sprach dafür, daß die Kette normal sein würde, denn die überwiegende Mehrzahl der höheren, im Tierkörper vorkommenden Fettsäuren hat, soweit es überhaupt schon erforscht ist, normale Struktur.

Es handelte sich also darum, die Cerebronsäure möglichst ohne Änderung der Kohlenstoffkette in ein Derivat überzuführen, dessen Konstitution auf anderem Wege einwandfrei festgelegt war bezüglich der Kohlenstoffkette. Als solches schien am geeignetsten der zugrunde liegende Kohlenwasserstoff. Levene ist analog vorgegangen, indem er energisch mit Jodwasserstoff und Phosphor reduzierte. Er kam zu einem Kohlenwasserstoff von nicht ganz scharfem und je nach den Versuchsbedingungen etwas schwankendem Schmelzpunkt, einem Schmelzpunkt, der etwa in der Höhe liegt, wo man nach Analogien den Schmelzpunkt des bis dahin noch nicht bekannten Normalpentakosans erwarten sollte. Zunächst ist es, wie im Anhang näher ausgeführt werden wird, recht zweifelhaft, ob die Behandlung mit Jodwasserstoff und Phosphor bei  $\alpha$ -Oxysäuren überhaupt zu einem einheitlichen Kohlenwasserstoff der gleichen Kohlenstoffzahl führt. Dann aber konnte nach Ansicht des Verfassers von einem Beweise erst dann die Rede sein, wenn neben dem Kohlenwasserstoff aus der Cerebronsäure auch das einwandfrei synthetisch dargestellte Normalpentakosan vorlag, und nicht nur die Schmelzpunkte der beiden Paraffine übereinstimmten, sondern vor allem auch eine Mischung der beiden nicht zu einer Schmelzpunktsdepression führte.

Aus dieser Erwägung heraus wurde zunächst das Normalpentakosan darzustellen versucht, was nach Überwindung einiger Schwierigkeiten auch gelang. Da die daran sich anschließende, völlige Reduktion der Cerebronsäure, aus Mangel an einem

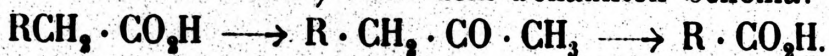
<sup>1)</sup> Annal. Bd. 193, S. 1 (1878).

geeigneten Reduktionsmittel, nicht zu einwandfreien Resultaten, zunächst wenigstens, führen wollte, wurde versucht, die vermutete Konstitution der Cerebronsäure auf einem hiervon ganz unabhängigen Wege sicherzustellen, durch Synthese der  $\alpha$ -Oxy-pentakosylsäure. Auch diese Synthese gelang nach manchen Fehlversuchen, die begründet lagen in der Reaktionsträgheit solcher hochmolekularer Verbindungen und der Schwierigkeit ihrer Trennung.

Der zweite, kleinere Teil der Arbeit mußte dann den Vergleich der erhaltenen synthetischen Produkte bringen mit der Cerebronsäure und dem aus ihr gewonnenen Kohlenwasserstoff. Diese Versuche mußten vor ihrem völligen Abschluß abgebrochen werden, infolge der politischen Ereignisse. Da nicht zu übersehen ist, ob ich selber später in der Lage sein werde, die Arbeit zu vollenden, habe ich eine Zeit unfreiwilliger Muße zur Niederschrift des abgeschlossenen synthetischen Teils benutzt. Die Versuche mit dem Naturprodukt werden nur anhangsweise angeführt.

### A. Die Synthese des n-Pentakosans.

Für die Synthese des n-Pentakosans erschien es zunächst am zweckmäßigsten, zurückzugreifen auf die von Krafft ausgearbeiteten Darstellungsmethoden für aliphatische Kohlenwasserstoffe, und von diesen wieder auf die Reduktion eines Ketons der gleichen Kohlenstoffzahl. Von den vielen denkbaren Ketonen mit 25 Kohlenstoffen wurde zuerst das symmetrische  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_{11} \cdot \text{CO} \cdot (\text{CH}_2)_{11} \cdot \text{CH}_3$ , ausgewählt, das, wieder nach Krafft, durch trockene Destillation des Baryumsalzes der Tridecylsäure erhältlich sein mußte. Das Ausgangsmaterial hierfür, die Tridecylsäure, ist nun zwar kein Naturprodukt, läßt sich aber aus einem solchen, der Myristinsäure, durch oxydativen Abbau erhalten<sup>1)</sup> nach dem bekannten Schema:



Es war nun hier von größter Wichtigkeit, daß die so erhaltene Tridecylsäure völlig frei von Homologen war, da

<sup>1)</sup> F. Krafft, Ber. 12, S. 1668 (1879).

sonst das dargestellte Pentakosan von vornherein mit einer Unsicherheit, was Reinheit und damit Schmelzpunkt anbetrifft, behaftet gewesen wäre. Als aber, aus diesem Grunde, die Tridecylsäure durch Analyse des Silbersalzes auf Reinheit geprüft wurde, ergab sich ein etwas zu kleiner Silbergehalt, was auf die Beimengung höher molekularer Säuren, hier also wohl von Myristinsäure, schließen ließe. Da das der Oxydation unterworfenen Methylketon sicher frei von Myristinsäure war, so müßte man daraus schließen, daß bei der Oxydation von Methylketonen die Oxydation zwar zum überwiegenden Teil an der dem Carbonyl benachbarten Methylen-, zum kleineren jedoch auch an der Methyl-Gruppe angreift, ein Schluß, zu dem man auch schon von anderer Seite<sup>1)</sup> auf Grund umfangreicher Versuche gekommen ist.

Da hiernach das symmetrische Pentakosanon als Vorstufe des Kohlenwasserstoffes nicht mehr in Frage kam, hätte man weiter an irgend ein asymmetrisches Keton denken können. Aber da ein solches, nach Krafft, durch Destillation eines Gemisches zweier verschiedener Fettsäuresalze hätte dargestellt werden müssen, wobei gleichzeitig auch die beiden symmetrischen Ketone entstanden wären, hätte man es wiederum mit einem Gemisch von Homologen zu tun gehabt.

Infolgedessen wurde nach einem neuen Wege zur Darstellung des Kohlenwasserstoffes gesucht und derselbe auch in folgender Reaktionsfolge gefunden:

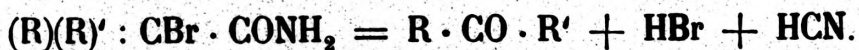
Die Malonsäuresynthese verläuft, wie das Beispiel der Cetyl- und Dicetylmalonsäure<sup>2)</sup> beweist, auch noch bei Einführung recht hochmolekularer Substituenten normal. Danach sollte es gelingen, eine Malonsäure  $(R)(R') : C : (CO_2H)_2$  zu erhalten, in der R und R' Alkyle von normaler Struktur und zusammen 24 Kohlenstoffen bedeuten sollen. Diese Erwartung wurde bestätigt durch die Darstellung der Cetyl-Octyl-Malonsäure. Gelang es nun weiter, gleichzeitig oder nacheinander, daraus zwei Moleküle Kohlensäure abzuspalten, so kam man direkt zum Kohlenwasserstoff  $R \cdot CH_2 \cdot R'$ , d. h. zum n-Pentakosan.

<sup>1)</sup> O. Wagner, Journ. prakt. Chemie., (2) Bd. 44, S. 286 (1891).

<sup>2)</sup> M. Guttzeit, Annal., Bd. 206, S. 351 (1880).

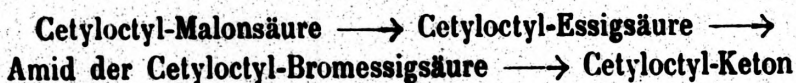
Die Überführung der Cetyl-Octyl-Malonsäure (Formel 3, S. 167) in die entsprechende Essigsäure verlief normal, nicht erwartete Schwierigkeiten machte dagegen die Abspaltung des zweiten Moleküls Kohlensäure. Die Festigkeit der Kohlenstoffkette ist, wohl infolge ihrer verzweigten Struktur, soweit herabgemindert, daß sie bei den Temperaturen, die zur Kohlensäureabspaltung nach den üblichen Verfahren notwendig sind, nicht mehr völlig beständig ist, sondern wenigstens teilweise auch unter Abspaltung von Alkylgruppen zerfällt, sodaß das Ergebnis ein Gemisch verschiedener gesättigter und ungesättigter Kohlenwasserstoffe ist. Ein Umweg führte jedoch zum Ziel.

Wie allerdings bisher nur in der niederen Fettreihe festgestellt war,<sup>1)</sup> lassen sich die Amide der  $\alpha$ -Bromfettsäuren, die ja aus den Fettsäuren auf dem Umwege über die Bromide der Bromfettsäuren leicht erhältlich sind,<sup>2)</sup> durch Behandeln mit starkem Alkali in die um ein Kohlenstoff ärmere Carbonylverbindung überführen unter Abspaltung von HBr und HCN



Dies Verfahren läßt sich nun auch auf die Cetyl-octyl-Essigsäure anwenden, verläuft sogar, bei Verwendung von Natriumäthylat als abspaltendem Mittel, recht glatt. Man kommt also auch bei dem neuen Weg zunächst wieder zu einem Keton, das<sup>3)</sup> sich dann weiter genau nach Krafft in den gewünschten Kohlenwasserstoff verwandeln läßt.

Danach waren also die Zwischenstufen, die von der Cetylmalonsäure als Ausgangsmaterial zum n-Pentakosan führten, die folgenden:



oder in Formeln, wobei der Kürze wegen die Cetylgruppe  $CH_3(CH_2)_{15}$  durch R, die Octylgruppe  $CH_3(CH_2)_7$  durch R' bezeichnet werden soll:

<sup>1)</sup> G. Mossler, Monatsh. f. Chem., Bd. 29, S. 69 (1908); vgl. auch Hans Meyer, Analyse u. Konstitutionsermittlung. Berlin 1909, S. 444.

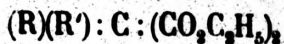
<sup>2)</sup> C. A. Bischoff, Ber. 30, S. 2311 (1897).

<sup>3)</sup> F. Krafft, Ber. 15, S. 1689—1691 (1882).

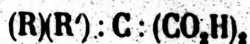
Formel 1.



Formel 2.



Formel 3.



Formel 4.



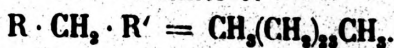
Formel 5.



Formel 6.



Formel 7.



Das Verfahren sieht sehr viel umständlicher aus, als es in Wirklichkeit ist, da die meisten Übergänge so glatt verlaufen, daß man vielfach gleich die Rohprodukte weiter verarbeiten kann. Experimentell sind nur drei Phasen zu unterscheiden: 1. Die Darstellung der disubstituierten Malon- und Essigsäure; 2. die Überführung der Säure ins Keton; 3. die Reduktion des Ketons zum Kohlenwasserstoff.

Der Wert des Verfahrens liegt nicht nur in der Möglichkeit, auf diesem Wege zu Kohlenwasserstoffen, auch mit verzweigter Kohlenstoffkette, zu gelangen, sondern auch darin, daß man nunmehr eine praktisch brauchbare Methode besitzt, in eine lange Kohlenstoffkette an beliebiger, genau zu bestimmender Stelle, ohne Anwendung hoher Temperaturen, die Ketogruppe einzuführen, die sich ihrerseits leicht weiter in andere Gruppen oder mehrfache Bindungen wird verwandeln lassen.

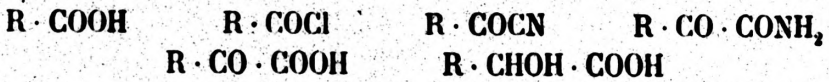
### B. Die Synthese der 1-Oxy-Normaltetrakosan-1-Carbonsäure. (Formel 13. S. 169.)

Um diesen Körper,  $CH_3(CH_2)_{22}CHOH \cdot CO_2H$ , darzustellen, mußte zunächst ein möglichst hochmolekulares, leicht zugängliches Ausgangsmaterial von normaler Kohlenstoffkette gesucht werden. Ein solches wurde gefunden in dem von Willstätter und Mitarbeitern<sup>1)</sup> beschriebenen primären Dokosylalkohol, der aus der Erukasäure erhältlich ist. Dieser Alkohol von 22 Kohlenstoffen läßt sich, nach der Verwandlung ins Jodid, mit Hilfe der Malonsäuresynthese in die Fettsäure mit 24 Kohlenstoffen überführen.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Willstätter, Mayer und Hüni, *Annal.*, Bd. 378, S. 102 (1910).

<sup>2)</sup> Bis zu diesem Punkt waren die Versuche schon seit einigen Wochen durchgeführt, als eine Arbeit von H. Meyer, L. Brod und W. Soyka

Zur weiteren Verwandlung dieser Säure nun in die nächsthöhere Oxysäure schien es am aussichtsreichsten, zuerst die Ketosäure über das Säurecyanid zu bilden und diese dann zu reduzieren, nach dem Schema:



Da es jedoch zweifelhaft war, ob bei diesen hochmolekularen Körpern die Synthese noch normal verlaufen würde, wurden zuerst die günstigsten Versuchsbedingungen an einer noch leichter zugänglichen höheren Fettsäure, der Behensäure, ausprobiert. Es zeigte sich nun sofort, daß schon die Umwandlung des Säurechlorids in das Cyanid so wenig quantitativ verlief, daß die Trennung der verschiedenen Produkte zu große Schwierigkeiten machte. Hingegen erwies sich ein von Nef<sup>1)</sup> angegebener Weg zur Darstellung gewisser Derivate von Ketosäuren als gangbar. Wie allerdings nur an Säurechloriden von sehr viel geringerem Molekulargewicht festgestellt war, reagieren solche mit Isonitrilen unter Bildung von Additionsverbindungen, die durch Wasser unter Austausch von OH gegen Cl in substituierte Amide von  $\alpha$ -Ketosäuren übergehen.



Analog konnte nun auch Behensäurechlorid mit Hilfe von Äthylisocyanid in das Äthylamid der  $\alpha$ -Ketosäure mit 23 Kohlenstoffatomen übergeführt werden. Dieser Körper sollte

---

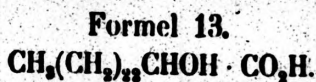
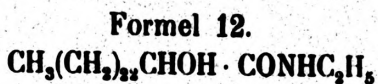
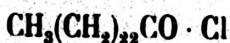
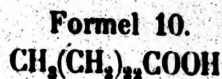
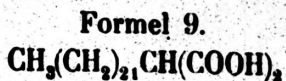
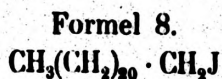
(Monatsh. f. Chem., Bd. 34, S. 1113) erschien, in der, gelegentlich einer Untersuchung der Lignocerinsäure, das Joddokosan und die Tetrakosylsäure schon beschrieben wurden. Trotzdem ist eine erneute Mitteilung jetzt noch möglich, da es mir durch einen Kunstgriff gelang, die Ausbeuten wesentlich zu steigern und gleichzeitig auch die Zwischenglieder der Synthese zu isolieren. Ich habe seinerzeit von einer Veröffentlichung Abstand genommen, da für mich die Tetrakosylsäure nur Zwischenglied war, und ich außerdem auch schon den Vergleich mit der Lignocerinsäure aufgenommen hatte, wobei ich zu Resultaten gekommen war, die von denen der anderen Autoren abwichen. Darüber soll später berichtet werden.

<sup>1)</sup> Annal., Bd. 280, S. 291 (1894).



nun zur freien Ketosäure verseift werden. Dabei erwies er sich als so resistent, daß Zweifel an der angenommenen Konstitution auftauchten. Diese mußten aber bei näherer Untersuchung fallen gelassen werden. Offenbar ist die Schwerverseifbarkeit eine allgemeine Eigenschaft der substituierten Amide von Ketosäuren, worauf ja schon Nef aufmerksam gemacht hat. Ob sie auch eine Eigenschaft der substituierten Amide von Oxysäuren ist, war noch zweifelhaft, weshalb versucht wurde, die Schwierigkeit der Verseifung dadurch zu umgehen, daß das Ketosäureamid erst reduziert wurde, und das leicht entstehende Oxysäureamid der Verseifung unterworfen wurde. Ein wesentlicher Unterschied ergab sich allerdings nicht, jedoch wurde schließlich durch saure Verseifungsmittel die Darstellung der Oxysäure erreicht.

Das bei der Behensäure erprobte Verfahren brauchte jetzt nur noch auf die Tetrakosylsäure übertragen zu werden, was ohne neue Schwierigkeiten gelang, sodaß der zur Synthese der gewünschten Säure führende Weg schließlich der folgende war:



### Experimentelles.

#### 1. Tridecylsäure aus Myristinsäure.

Die ganzen Operationen zur Überführung der höheren Säure in die nächstniedere wurden genau nach der Krafft'schen Vorschrift (l. c.) ausgeführt. Zuerst wurde aus der Myristinsäure das Tridecyl-Methyl-Keton dargestellt, das sich bei der Prüfung als völlig frei von Myristinsäure erwies, und dieses nun mit Chrom-Schwefelsäure oxydiert. Dabei wurde eine Tridecylsäure vom F. P. 39° erhalten. Krafft gibt an:

40,5°. Vor einiger Zeit hat Le Sueur<sup>1)</sup> die Säure auf einem anderen Wege dargestellt, durch Oxydation des Tridecylaldehydes, wobei sie fast mit Sicherheit frei von Homologen entsteht, und gibt als Schmelzpunkt 42,5° an. Schon dieser Schmelzpunkt deutet darauf hin, daß die Säure vom F. P. 39° noch nicht rein sein konnte. Dafür spricht auch die Analyse des Silbersalzes, dargestellt nach Jaekle<sup>2)</sup>

0,1011 g Subst. : 0,0338 g Ag; 0,2684 g Subst. : 0,0876 g Ag.

$C_{16}H_{31}O_2$ , Ag. Ber. : 33,61 Ag.

Gef. : 33,41 33,11.

Allerdings scheint die Zusammensetzung etwas zu wechseln, vielleicht abhängig von der Temperatur und Intensität der Oxydation. Wenigstens wurde bei einer späteren Wiederholung der Darstellung ein Silbersalz mit besser stimmender Analyse erhalten:

0,1995 g Subst. : 0,0673 g Ag.

Gef. : 33,7.

Die Versuche wurden jedoch nicht wieder aufgenommen, da inzwischen das gesuchte Pentakosan schon auf dem anderen, neuen Wege dargestellt war.

## 2. Äthylester der Cetylmalonsäure. (Formel 1.)

Die freie Cetylmalonsäure ist bekannt. Angewandt wurde das Präparat von Kahlbaum. Ihr Äthylester, der zur Einführung des Octylrestes dargestellt werden mußte, läßt sich am bequemsten aus der Säure nach dem Verfahren von Hans Meyer<sup>3)</sup> erhalten, mit Hilfe von Thionylchlorid.

Dazu wurden je 25 g Cetylmalonsäure, am einfachsten gleich in dem später zur Destillation verwandten, vorläufig schräg gestellten Claisenkolben, mit 85 g Thionylchlorid übergossen. Die Menge des Chlorierungsmittels ist, entsprechend dem hohen Molekulargewicht der verwandten Fettsäure, gegenüber den sonstigen Vorschriften stark vermindert, reicht jedoch

<sup>1)</sup> Journ. of Chem. Soc., Bd. 87, S. 1905 (1905).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 36, S. 65 (1902).

<sup>3)</sup> Monatsh. f. Chem., Bd. 22, S. 417 (1901).

völlig aus, um die Lösung und Umwandlung der ganzen Substanzmenge herbeizuführen. Das Gemisch wird eine halbe Stunde in einem Bad von  $100^{\circ}$  gehalten, und dann der Überschuß an Thionylchlorid, zuletzt im Vakuum, abdestilliert, der Rückstand, nach dem Übergießen mit absolutem Alkohol, noch eine halbe Stunde im Sieden gehalten und schließlich im Vakuum destilliert. Bei 14 mm geht, nachdem der Alkohol vertrieben ist, der Ester fast vollständig bei  $238\text{--}240^{\circ}$  als ganz schwach gelbliche Flüssigkeit über, die zu einer etwas fettig sich anfühlenden, weißen Masse vom Schmelzpunkt  $22^{\circ}$  erstarrt. Ausbeute etwas über 26 g.

Der Körper zeigt, ohne weitere Reinigung, die richtigen Analysenwerte:

0,1737 g Subst.: 0,4560 g  $\text{CO}_2$ , 0,1800 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_4$ . Ber.: 71,81 C    11,54 H

Gef.: 71,60 „    11,59 „

Der Körper läßt sich auch erhalten durch Malonsäuresynthese aus Cetyljodid, in guter Ausbeute bei Anwendung des bei der Dokosylmalonsäure angegebenen Kunstgriffs. Isolierung und Reinigung durch Vakuumdestillation.

### 3. Cetyl-Octyl-Malonsäure. (Formel 3.)

Von dem Äthylester der Cetylmalonsäure wurden 19,2 g in 20 ccm etwas erwärmten Alkohols gelöst, erst 12 g n-Octyljodid (Kahlbaum) und dann eine Auflösung von 1,15 g Natrium in 50 ccm absoluten Alkohols zugegeben (je 0,05 Mol.). Nachdem 11 Stunden unter Rückfluß erhitzt worden war, wurde, obgleich die Reaktion noch, wenn auch nur schwach, alkalisch war, der Alkohol abgedampft und schließlich, zur Entfernung etwa noch vorhandenen Octyljodides, im Vakuum bis auf  $130^{\circ}$  erhitzt. Es gingen nur wenige Tropfen über. Der Rückstand wurde in Äther und Wasser gelöst, und die Ätherschicht, nach dem Trocknen mit Natriumsulfat, abdestilliert. Da der Ätherückstand nicht fest werden wollte, wurde der Ester gleich auf die freie Malonsäure weiter verarbeitet. Dazu wurde er mit 22 g 50%iger Kalilauge drei Stunden im Wasserbad, unter anfänglichem dauernden Durchrühren, erhitzt. Zur Entfernung

etwa vorhandener, indifferenten Produkte wurde jetzt das Baryumsalz dargestellt, durch Eingießen der gelatinösen Masse in 150 ccm heißes Wasser und Versetzen mit Baryumchlorid, und das abgesaugte Barytsalz wiederholt mit heißem Alkohol extrahiert. Ein Teil der amorphen, weißen Masse wurde, nach dem Trocknen bei 80° im Vakuum, direkt der Analyse unterworfen.

0,1814 g Subst.: 0,0740 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>Ba. Ber.: 23,87 Ba.

Gef.: 24,01 »

Für cetylmalonsaures Baryum berechnet sich ein Baryumgehalt von 29,64%. Trotzdem nach dieser Analyse das Salz einen recht einheitlichen Eindruck machte, war die aus dem Salz durch Salzsäure in Freiheit gesetzte Säure noch nicht völlig rein, da der Schmelzpunkt durch wiederholtes Umkrystallisieren aus wenig Eisessig von etwa 60° auf schließlich 68° stieg. Die Ausbeute an analysenreiner Substanz betrug, wohl infolge der Verluste beim Umkrystallisieren, nur 25%.

Die reine Substanz bestand aus mikrokristallinen, weißen Nadeln, die teilweise zu Nadelbüscheln zusammengesetzt waren.

Zur Analyse wurde im Vakuum über Kali und Schwefelsäure getrocknet.

0,1515 g Subst.: 0,4076 g CO<sub>2</sub>, 0,1643 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>. Ber.: 73,57 C, 11,90 H

Gef.: 73,38 » 12,12 »

#### 4. Cetyl-Octyl-Essigsäure. (Formel 4.)

Zur weiteren Umwandlung wurde von der wie oben erhaltenen Cetyl-Octyl-Malonsäure nur das analysenreine Produkt verwandt. Es wurde, zur Überführung in die Essigsäure, in Portionen von etwa drei Gramm, auf 180° erwärmt und 15' bei dieser Temperatur gelassen. Das wasserklare, rasch erstarrende Produkt schmilzt, nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol, wobei unnötiges Erwärmen vermieden wurde, bei 52° und stellt ein lockeres, weißes Pulver dar von dem charakteristischen Geruch der höheren Fettsäuren.

0,0923 g Subst.: 0,2662 g CO<sub>2</sub>, 0,1093 g H<sub>2</sub>O.  
 0,1277 g Subst.: 0,3688 g CO<sub>2</sub>, 0,1531 g H<sub>2</sub>O.  
 C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>. Ber.: 78,71 C, 13,22 H.  
 Gef.: 78,66 C, 78,76 C, 13,25 H, 13,42 H.

Zur Kontrolle der Reinheit wurde auch noch das Silber-  
 salz dargestellt und analysiert.

0,3329 g Subst.: 0,0706 g Ag; 0,1353 g Subst.: 0,0289 g Ag.  
 C<sub>26</sub>H<sub>51</sub>O<sub>2</sub>Ag. Ber.: 21,45 Ag.  
 Gef.: 21,21 Ag, 21,36 Ag.

Aus der Silberbestimmung geht mit Sicherheit hervor,  
 was allerdings schon nach der Kohlenwasserstoff-Bestimmung  
 der freien Säure höchst wahrscheinlich war, daß in der Säure  
 meßbare Mengen von Cetyl-Octyl-Malonsäure, nicht in Reaktion  
 getretener Cetyl-Malonsäure oder endlich daraus entstandene  
 Stearinsäure nicht vorhanden sein können, da die Silbersalze  
 aller dieser Säuren einen höheren Silbergehalt haben, also,  
 falls vorhanden, den Silbergehalt des analysierten Salzes er-  
 höhen müßten.

##### 5. Versuche zur unmittelbaren Abspaltung von Kohlen- säure aus der Cetyl-Octyl-Essigsäure.

Um die Cetyl-Octyl-Essigsäure (Formel 4) in das Normal-  
 pentakosan überzuführen, war noch die Abspaltung eines Moleküls  
 Kohlensäure erforderlich, bei welcher Reaktion, nach den be-  
 kannten Analogien, Schwierigkeiten eigentlich nicht erwartet  
 wurden. Zwar ist bei höheren Fettsäuren das ursprüngliche  
 Verfahren, das Erhitzen des Erdalkalisalzes mit Erdalkalien,  
 nicht mehr recht anwendbar, wohl aber eine von J. Mai<sup>1)</sup>  
 angegebene Modifikation, das Erhitzen des Baryumsalzes mit  
 Natriummethylat.

Als dies letzte Verfahren aber auf den vorliegenden Fall  
 übertragen werden sollte, ergab sich die erste Schwierigkeit  
 schon bei der Darstellung des Baryumsalzes. Bei den üblichen  
 Methoden erhielt man an der Gefäßwandung haftende, halbfeste  
 Massen, die sich nur äußerst schwer trocknen ließen. Erst das

<sup>1)</sup> Ber. 22, S. 2133 (1889).

Versetzen der in warmem Methylalkohol gelösten Säure mit methylalkoholischem Baryt ergab einen besser zu behandelnden Niederschlag. Zwar fiel das Baryumsalz zuerst auch ölig aus, beim Kratzen und Abkühlen jedoch erstarrte es. Nach dem Absaugen und halbstündigem Stehen im Vakuumexsikkator ist die noch nach Methylalkohol riechende Masse gut zerreibbar, trocknet man weiter, so wird die Substanz zäh und schlecht zu zerkleinern.

Das Barytsalz zeigt also ein von den Barytsalzen der sonstigen Fettsäuren, die allerdings alle eine endständige Carboxylgruppe haben, recht abweichendes Verhalten. Das zeigt sich auch darin, daß das Barytsalz mit Äther eine allerdings nicht klare, vielleicht kolloidale Lösung ergibt. Zur Analyse wurde das Salz wie oben dargestellt, nur wurde der schon in der Wärme ausfallende, zunächst ölige Teil (a) und der erst beim Abkühlen aus dem Methylalkohol in fester Form sich abscheidende Teil (b) nach Möglichkeit gesondert aufgefangen. Getrocknet wurde erst im Vakuumexsikkator, dann bei 100° im Vakuum.

0,1806 g Subst. (a): 0,0509 g BaSO<sub>4</sub>; 0,2167 g (b): 0,0633 g BaSO<sub>4</sub>.

(C<sub>26</sub>H<sub>51</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ba. Ber.: 14,84 Ba.

Gef.: 16,6 Ba, 16,8 Ba.

Nach der Analyse ist dem Salz auch basisches Salz beigemischt. Die gleichfalls denkbare Erklärung, es könnte sich um mitausgefallenes Baryummethylat handeln (etwa als Doppelverbindung), läßt sich ausschalten, weil sich im Barytsalz kein Methoxyl nachweisen ließ. Daß schließlich in der zur Verwendung gelangten Säure nicht etwa andere von höherer Säurezahl enthalten sind, die den Barytgehalt erhöhen könnten, dagegen spricht die oben angeführte Analyse des normal konstituierten Silbersalzes. Die leichte Bildung basischer Salze ist ja auch bei Fettsäuren keine neue Beobachtung.

Da für die beabsichtigte Kohlensäureabspaltung in jedem Fall noch Alkali zugefügt werden mußte, schien hier die Gegenwart basischer Salze nicht weiter störend. Es wurde daher frisch dargestelltes Baryumsalz, nach halbstündigem Trocknen im Vakuum, mit Natriummethylat rasch vermischt (2 g Natrium

auf 20 g Cetyl-Octyl-Essigsäure), wobei die Masse teigartig wurde, sofort in einen Destillationskolben eingefüllt, der Kolben evakuiert und nun zunächst, zur Entfernung des Methylalkohols, eine halbe Stunde bei Wasserbadtemperatur gehalten, dann unter dauerndem, weiterem Evakuieren, höher erhitzt. Bei einer Badtemperatur von  $340\text{--}380^\circ$  ging die Hauptreaktion vor sich. In der gut gekühlten Vorlage sammelt sich erst eine wasserklare Flüssigkeit, später ein gelbliches, dickflüssiges Öl. Das Destillat wurde bei 15 mm Druck erneut destilliert. Es wurden drei Fraktionen aufgefangen: A bis  $173^\circ$ , der Hauptsache nach bei  $60\text{--}70^\circ$  übergehend, B bei  $180\text{--}203^\circ$ , C bei  $243\text{--}247^\circ$ . Im Destillationskolben blieb ein halbester Rückstand, der bei höherer Temperatur auch noch destillierte. Von den drei Fraktionen war C die größte (7 g).

Um einen Anhalt zu gewinnen über die Natur der gewonnenen Körper, wurden die drei Fraktionen ohne weitere Reinigung direkt analysiert. Der Hauptsache nach bestanden sie alle aus Kohlenwasserstoffen, denen jedoch kleinere Mengen sauerstoffhaltiger Substanzen beigemischt waren. So ergab z. B. Fraktion B:  $84,8\%$  C und  $14,5\%$  H, Fraktion C:  $84,9\%$  C und  $14,7\%$  H. Für Pentakosan würde sich berechnen:  $85,1\%$  C und  $14,9\%$  H. Für einen einfach-ungesättigten Kohlenwasserstoff  $C_nH_{2n}$  ergibt sich:  $85,6\%$  C und  $14,4\%$  H. Auf die eventuelle Gegenwart ungesättigter Kohlenwasserstoffe muß bei der Beurteilung der Analysen Rücksicht genommen werden, da sämtliche Fraktionen Bromlösung entfärben.

Fraktion C, in der das gesuchte Pentakosan enthalten sein mußte, wenn es überhaupt entstanden war, wurde weiter untersucht. Das dickflüssige Öl ergab, beim längeren Stehen in der Kälte, eine in Blättchen ausfallende Substanz, die nach dem Aufstreichen auf Ton etwa 2 g wog und unscharf bei  $36\text{--}50^\circ$  schmolz. Durch Umkrystallisieren aus Benzol wurden schließlich 0,3 g fast sauerstofffreie, weiße Blättchen von Perlmutterglanz erhalten, die den Schmelzpunkt  $52^\circ$  besaßen. In der Substanz hat wohl noch nicht ganz reines Pentakosan vorgelegen. Bromlösung wurde dadurch nur noch langsam entfärbt.

Um über die Natur der verschiedenen Fraktionen zu einem, allerdings vor dem Abschluß weiterer Untersuchungen nicht unbedingt bindenden, Schluß zu kommen, muß man sich vergegenwärtigen, daß es sich nach der Analyse um Kohlenwasserstoffe handelt. Über ihre Molekulargröße einen Anhalt zu gewinnen, gestattet der Vergleich mit den Siedepunkten bekannter Kohlenwasserstoffe, wozu die folgende Tabelle dienen soll:

Formel	Anzahl der Kohlenstoffe	Siedepunkt 15 mm
$C_nH_{2n+2}$	16	158
„	17	170
„	24	243
$C_nH_{2n}$	16	154—155
„	17	etwa 166
Frakt. B	—	180—200
„ C	—	243—247

Danach gewinnt die Annahme, in der Fraktion C sei das gesuchte Pentakosan enthalten, noch an Wahrscheinlichkeit, was auch der Schmelzpunkt von  $52^\circ$  gegen  $51^\circ$  beim Normaltetrakosan bestätigt. In der Fraktion B muß ein Kohlenwasserstoff von geringerem Molekulargewicht, etwa 17 Kohlenstoffe enthaltend, vorhanden sein. Seine Entstehung, ebenso wie die der Fraktion A, die noch geringeres Molekulargewicht haben muß, läßt sich nur durch einen Zerfall der Kohlenstoffkette der Cetyl-Octyl-Essigsäure erklären, voraussichtlich wohl am tertiären Kohlenstoffatom.

Ogleich bei diesen Versuchen wohl schon entstandenes Pentakosan vorlag, wurde doch auf die weitere Ausarbeitung dieses Verfahrens verzichtet. Der Grund lag, abgesehen von der schlechten Ausbeute, in der Erwägung, daß das so aus einem Gemisch verschiedener Kohlenwasserstoffe zu isolierende Paraffin stets mit einer gewissen Unsicherheit behaftet geblieben wäre, was völlige Reinheit und damit auch Schmelzpunkt angehe. Deshalb wurde der Umweg über das Bromsäureamid und Keton eingeschlagen. Hierbei hat man den



doppelten Vorteil, daß erstens hohe Temperaturen ganz vermieden werden, und anderseits die ineinander überzuführenden Körper in ihrer Zusammensetzung so starke Unterschiede, qualitativ und quantitativ, zeigen, daß Verunreinigungen analytisch leicht nachzuweisen wären.

#### 6. Amid der Brom-Cetyl-Octyl-Essigsäure. (Formel 5.)

Um den in der Überschrift genannten Körper zu erhalten, mußte zunächst nach dem bekannten Verfahren von Hell-Volhard<sup>1)</sup> aus der Cetyl-Octyl-Essigsäure das Bromid der  $\alpha$ -Bromsäure dargestellt werden.

Es wurden dazu je 8 g geschmolzene Cetyl-Octyl-Essigsäure mit 0,2 g trockenem, rotem Phosphor versetzt und 5 g Brom langsam zugegeben. Nachdem 2 Stunden, unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß, bei 100° gehalten worden war, war die Bromierung fast vollendet, denn bei weiterer Zugabe von 1 g Brom war nach einer halben Stunde noch deutlich überschüssiges Brom vorhanden. Nachdem zur Vorsicht im ganzen drei Stunden erhitzt worden war, wurde der Bromüberschuß, zuletzt im Vakuum vollständig abdestilliert. Auf die Reindarstellung des Säurebromids wurde verzichtet, und das Rohprodukt gleich auf das Bromsäureamid weiterverarbeitet.

Dazu wurde der nur noch ganz schwach gelbliche Rückstand in trockenem Äther gelöst, von Ungelöstem abdekantiert, in die Ätherlösung unter Kühlung Ammoniakgas bis zur Sättigung eingeleitet und verschlossen einige Stunden stehen gelassen. Dann wird die noch nach Ammoniak riechende Ätherschicht mit Niederschlag mit Wasser durchgeschüttelt, wobei die Gegenwart eines in Wasser und Äther unlöslichen, bzw. schwerlöslichen phosphorhaltigen Nebenproduktes sich störend bemerkbar macht. Die filtrierte Ätherschicht gibt, nach dem Trocknen mit Natriumsulfat, beim Verdampfen das gesuchte Amid als schwachgelbliche, für die weitere Verarbeitung genügend reine, bröckliche Masse.

Ein Teil wurde direkt analysiert.

<sup>1)</sup> Ber. 14, S. 891 (1881); Annal., Bd. 242, S. 141 (1887).

0,8662 g Subst.: 17,95 ccm  $n_{10}^2$ -H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Kjeldahl).

C<sub>26</sub>H<sub>52</sub>ONBr. Ber.: 2,95 N, 16,86 Br.

Gef.: 2,90 N.

Ein anderer Teil wurde noch zweimal aus Methyl-, dreimal aus Äthylalkohol umkrystallisiert. Man erhält so eine weiße, undeutlich krystallinische Masse vom Schmelzpunkt 49—51°. Der trübe Schmelzfluß wird erst bei 54° klar. Bei der Analyse erwies sich der Bromgehalt als etwas zu gering.

0,5606 g Subst.: 11,5 ccm  $n_{10}^2$ -H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Kjeldahl).

0,2553 g Subst.: 0,0979 g AgBr.

Gef.: 2,87 N, 16,32 Br.

Für die Verarbeitung aufs Keton ist eine Reindarstellung nicht erforderlich.

### 7. Normales Pentakosanon-9 (Cetyloctylketon, Formel 6).

Von dem wie oben erhaltenen Amid der Bromsäure wurde das Rohprodukt, wie es sich beim Verdampfen der Ätherlösung ergibt, in Portionen von je 6 g, gelöst in warmem Alkohol, in die siedende Auflösung von 1,5 g Natrium in 30 ccm absolutem Alkohol eingetragen und 10' im Sieden erhalten. Die Abspaltung von Brom- und Cyannatrium setzt sofort ein. Zu deren Entfernung wird in siedendes Wasser eingetragen und das obenschwimmende Öl, das beim weiteren Erhitzen mit Natriumäthylat kein Cyan mehr abspaltet, nach dem Erstarren zuerst einmal aus Alkohol, dann noch mehrmals aus Benzol umkrystallisiert. Man erhält das Keton so als feines weißes Pulver vom Schmelzpunkt 66°, völlig frei von Stickstoff und Brom.

0,1210 g Subst.: 0,3633 g CO<sub>2</sub>, 0,1493 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O. Ber.: 81,88 C, 13,75 H.

Gef.: 81,89 , 13,80 ,

Daß hier wirklich das gewünschte Keton vorliegt, beweist die Bildung eines Semicarbazons, in guter Ausbeute, beim Erhitzen des Körpers mit freiem Semicarbazid. Schmelzpunkt 39—41°. Das Semicarbazon zeigt den richtigen Stickstoffgehalt.

0,1145 g Subst.: 10,2 ccm N (21°, 738 mm).

C<sub>26</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O. Ber.: 9,92 N.

Gef.: 9,80 ,

## 8. Normales Pentakosan. (Formel 7.)

Die Reduktion des Ketons wurde genau nach der alten Vorschrift von Krafft ausgeführt, durch Verwandeln in das Chlorid mit Phosphorpentachlorid und dessen Behandlung mit Jodwasserstoff und Phosphor.

3 g reines Pentakosanon, vermischt mit der gleichen Gewichtsmenge Phosphorpentachlorid, wurden erst bei 100° gehalten, bis klare Lösung erfolgte, dann höher erhitzt, bis das Auftreten der ersten bräunlichen Färbung eine beginnende Zersetzung anzeigte, und schließlich, hauptsächlich bei 60°, im Vakuum das gebildete Oxychlorid samt überschüssigem Pentachlorid abdestilliert. Der Destillationsrückstand wurde, ohne weitere Reinigung, versetzt mit 0,3 g rotem Phosphor und 6 g Jodwasserstoffsäure 1,7, im Rohr 3½ Stunden auf 220—240° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde wiederholt aus Wasser umgeschmolzen, mit SO<sub>2</sub> entfärbt und mehrmals aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Man erhält das gesuchte Normal-Pentakosan so in Form perlmutterglänzender, weißer Blättchen ohne deutliche Krystallstruktur, von scharfem Schmelzpunkt 55,5—56°. Der Körper ist frei von Halogen.

0,0959 g Subst.: 0,2986 g CO<sub>2</sub>, 0,1276 g H<sub>2</sub>O;

0,1145 g Subst.: 0,3569 g „ 0,1512 g „

C<sub>25</sub>H<sub>52</sub>. Ber.: 85,13 C, 14,87 H.

Gef.: 85,01 „ 14,77 „

84,92 „ 14,89 „

Ob die im Petroleum<sup>1)</sup> und der Braunkohle<sup>2)</sup> vorkommenden Pentakosane, vom Schmelzpunkt 54°, mit dem synthetischen Produkt identisch sind, ist nicht untersucht worden.

## 9. 1-Jod-Dokosan. (Formel 8, Seite 169.)

Das Jod-Dokosan, die erste Stufe auf dem Wege zur Oxypentakosylsäure, wurde dargestellt aus dem schon bekannten (l. c.) Dokosylalkohol. Dieser selbst wurde nach einer, von dem ursprünglichen Verfahren etwas abweichenden Methode erhalten, dergestalt, daß Erukasäure (Kahlbaum) in kon-

<sup>1)</sup> Ch. F. Mabery, Amer. Chem. Journ., Bd. 28, S. 192 (1902); Bd. 33, S. 288 (1905).

<sup>2)</sup> F. Krafft, Ber. 40, S. 4783 (1907).

zentrierter ätherischer Lösung mit Platin und Wasserstoff reduziert wurde, und die ausfallende Behensäure, nach der Verwandlung in den Äthylester, mit Natrium nach Bouveault und Blanc in den Dokosylalkohol verwandelt wurde.

Der so erhaltene Dokosylalkohol besaß die von Willstätter angegebenen Eigenschaften, nur in kaltem Methyl- und Äthyl-Alkohol war er nicht leicht, sondern recht schwer löslich. Die Ausbeuten waren dieselben, wie bei dem ursprünglichen Verfahren.

Zur Verwandlung des Alkohols in das Jodid wurde Jod und Phosphor angewandt. H. Meyer, der, wie erwähnt, das Jodid auch schon erhalten hat, erhielt es durch Einwirkung von Jodwasserstoff.

9,8 g Dokosanol wurden mit 0,3 g Phosphor und 4,6 g resubl. Jod 5 Stunden auf 145—155° erhitzt. Das Reaktionsprodukt, in Äther gelöst, wurde der Reihe nach mit Wasser, Bisulfit, Alkali, Wasser behandelt und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand ergab, nach dem Umkrystallisieren aus Gemischen gleicher Volumina Benzol und Methylalkohol, 11,3 g Jodid vom F. P. 48,5—50°. (H. Meyer und Mitarbeiter: 46°.)

0,2331 g Subst.: 0,1260 g AgJ; 0,1866 g Subst.: 0,1009 g AgJ;

0,1106 g Subst.: 0,2442 g CO<sub>2</sub>, 0,1050 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>46</sub>J. Ber.: 60,52 C, 10,39 H, 29,08 J.

Gef.: 60,22 , 10,62 , 29,21 J, 29,22 J.

### 10. Dokosyl-Malonsäure. (Formel 9.)

Um diese Säure aus Jod-Dokosan und Malonester zu erhalten, muß man versuchen, trotz der Reaktionsträgheit der höhermolekularen, aliphatischen Körper die Reaktion so zu leiten, daß möglichst wenig Nebenprodukte entstehen und unverändertes Ausgangsmaterial bestehen bleibt. Denn sonst ist, bei den ähnlichen Löslichkeitsverhältnissen von Körpern mit langer Kohlenstoffkette, die Gefahr zu groß, daß die Abtrennung des gewünschten Körpers zu großen, zum mindesten die Ausbeute stark beeinträchtigenden Schwierigkeiten führt. In der Tat ist es den anderen Autoren, die die Malonsäuresynthese auch hier nach dem üblichen Schema vollzogen,

nämlich durch Verwendung molekularer Mengen, nur gelungen, nach anscheinend recht verlustreichen Trennungen, die Dokosyl-essigsäure in schlechter Ausbeute zu erhalten, während von den Zwischengliedern keins erhalten werden konnte.

Nun hat aber schon Leuchs<sup>1)</sup> darauf aufmerksam gemacht, daß die Malonsäuresynthese oft besser verläuft, wenn man auf molekulare Mengen von Jodalkyl und Natriumäthylat mehr als ein Molekül Malonester einwirken läßt, wodurch die Entstehung disubstituierter Malonsäuren zurückgedrängt wird. Bei der Synthese der Dokosylmalonsäure, und sicher auch in vielen analogen Fällen, läßt sich nun noch ein Schritt weiter gehen, indem man das Verhältnis von Jodalkyl : Natrium : Malonester wie 3 : 5 : 10 wählt und gleichzeitig die Menge des lösenden Alkohols tunlichst beschränkt. Dadurch findet das reaktions-träge Jodalkyl fast die doppelte Menge, nachdem ein Teil reagiert hat, sogar ein vielfaches an Natriummalonester vor, sodaß die Aussichten für ein quantitatives Reagieren bedeutend vergrößert sind. Durch die Gegenwart von weiterem freien Malonester und die Beschränkung des Alkohols soll die Dissoziation des Natriummalonesters in Natriumäthylat und Malonester zurückgedrängt, und so eine direkte Reaktion zwischen Natriumäthylat und Jodalkyl vermieden werden. Bei den Versuchen von Leuchs war diese Variation, darauf möchte der Verfasser noch hinweisen, nicht anwendbar, der Natur der Alkylkomponente wegen (Epichlorhydrin), die gegen einen Überschuß an Natriummalonester nicht unempfindlich geblieben wäre.

Die Richtigkeit dieser Überlegung bestätigte gleich der erste Versuch. Es wurde 13,15 g Joddokosan (0,03 Mol.) mit 16 g Malonester (0,10 Mol.) und der Auflösung von 1,2 g Natrium (etwa 0,05 Mol.) in 30 ccm absolutem Alkohol 9<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden erhitzt. Nach dem Aufnehmen mit Äther wird erst mit verdünnter Schwefelsäure, der etwas schweflige Säure zugesetzt ist, dann mit Wasser wiederholt durchgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Der Rückstand ist ein Gemisch des gesuchten Esters mit dem Überschuß an Malonester. Letzteren entfernt man am einfachsten durch zweimaliges

<sup>1)</sup> Ber. 44, S. 1507 (1911).

Umkrystallisieren aus Alkohol von 96%. Erhalten wurden so 15,1 g, d. h. 84%, eines von Jod und, nach dem fehlenden Geruch, von Malonester freien Körpers, der die Zusammensetzung des Äthylesters der Dokosylmalonsäure zeigte. Weißes Pulver vom Schmelzpunkt 48,5—49°.

0,0821 g Subst.: 0,2235 g CO<sub>2</sub>, 0,0915 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>. Ber.: 74,29 C, 12,05 H.

Gef.: 74,24 , 12,47 ,

Um aus dem Ester die freie Säure zu erhalten, wurden je 8,4 g mit der Auflösung von 5,6 g Kali in wenig Wasser und 20 ccm Alkohol verseift, das in der Kälte ausfallende Kalisalz zur Entfernung etwa vorhandener, neutraler Produkte mit Äther ausgezogen und dann durch Schwefelsäure zerlegt. Die freie Säure wurde durch viel Äther isoliert und aus Eisessig umkrystallisiert. Erhalten wurden so 6,35 g eines lockeren, mikrokrySTALLINISCHEN weißen Pulvers vom Schmelzpunkt 126°. Die einzige Angabe von Meyer und Mitarbeitern, die Dokosylmalonsäure schmelze noch nicht bei Wasserbadtemperatur, trifft also zu.

0,0926 g Subst.: 0,2472 g CO<sub>2</sub> (H-Best. verungl.);

0,0828 g Subst.: 0,2206 g CO<sub>2</sub>, 0,0891 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>. Ber.: 72,75 C, 11,73 H.

Gef.: 72,81 , —

72,66 , 12,04 H.

### 11. Normal-Tetrakosylsäure. (Formel 10.)

Zur Überführung der Malon- in die Essigsäure, in die Tetrakosylsäure, war Erhitzen der Dokosylmalonsäure auf 175 bis 185° für 30' erforderlich. Nach H. Meyer und Mitarbeitern ist hierbei, wie allerdings aus Versuchen mit unreiner Octodecylmalonsäure gefolgert wird, in erheblichem Maße die Bildung nichtsaurer Produkte (Ketone?) zu erwarten. In geringerem Grade ist dies hier auch der Fall, wie die Säurezahl des nicht weiter gereinigten Schmelzflusses, bezw. das scheinbare Molekulargewicht beweist.

3,5734 g Subst.: 27,55 ccm alkoholische Kalilauge, Titer 0,329.

C<sub>24</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>. Ber.: Mol.-Gew. 368.

Gef.: , 394.

Danach sind etwa 7% neutraler Produkte vorhanden. Zu ihrer Entfernung wurde die Rohsäure in das Kaliumsalz ver-

wandelt und dies mit Äther erschöpfend extrahiert. Die daraus zurückgewonnene Säure wurde aus einem Gemisch von Aceton und reinem, alkoholfreiem Chloroform umkrystallisiert und so als weißes, undeutlich krystallinisches Pulver erhalten. Schmelzpunkt  $85^{\circ}$ . Nach Meyer Schmelzpunkt  $85,5-86^{\circ}$ .

0,0921 g Subst. : 0,2637 g  $\text{CO}_2$ , 0,1100 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_2$ . Ber. : 78,18 C, 13,13 H.

Gef. : 78,09 , 13,36 ,

## 12. Behensäurechlorid.

Wie im allgemeinen Teil schon erwähnt ist, wurden, nach der Synthese der Tetrakosylsäure, die Versuche zum Aufbau der nächsthöheren Oxysäure nicht sofort mit der erhaltenen Säure angestellt, sondern mit einer noch bequemer zugänglichen Säure von nicht allzu verschiedenem Molekulargewicht die günstigsten Versuchsbedingungen herauszufinden gesucht. Verwandt wurde die Dokosylsäure, die Behensäure, die aus Kahlbaumscher Erukasäure durch Platin und Wasserstoff erhalten war. Schmelzpunkt  $81^{\circ}$ .

Die zahlreichen negativen Versuche sollen hier nicht angeführt werden. Sie waren begründet in der Reaktionsträgheit dieser hochmolekularen Körper, die zu unerwünschten Nebenreaktionen Anlaß gab, und der Schwierigkeit ihrer Trennung, infolge ihrer ähnlichen Löslichkeitsverhältnisse und teilweise der Unmöglichkeit der Destillation, wenigstens beim Vakuum der Wasserstrahlpumpe. Es wurde deshalb nach einer Reaktion gesucht, von der man nach Analogien aus der niederen Fettsäurereihe erwarten konnte, daß sie ziemlich energisch verlief. Eine solche wurde auch gefunden in dem Verfahren von Nef (l. c.), der Anlagerung von Isonitrilen an Säurechloride. Als Isonitril wurde Äthylcarbylamin ausgewählt, weil es anscheinend nicht übermäßige Neigung zeigt zur Polymerisation, trotzdem aber recht reaktionsfähig erscheint.

Für diese Anlagerung mußte zunächst das noch unbekanntes Behensäurechlorid dargestellt werden, was auch ohne Schwierigkeiten gelang. Dazu wurde Behensäure mit der dreifachen Menge Thionylchlorid 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, das

Thionylchlorid, zuletzt im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand im Vakuum über Kali zur Gewichtskonstanz gebracht. Man erhält das Behensäurechlorid so als weiße, leicht zerreibliche Masse vom Schmelzpunkt  $40^{\circ}$ , die auch durch Umkrystallisieren aus Benzol oder Ligroin ihren Schmelzpunkt nicht mehr ändert und sich als analysenrein erwies.

0,0940 g Subst.: 0,2543 g  $\text{CO}_2$ , 0,1027 g  $\text{H}_2\text{O}$ ;

0,2338 g Subst.: 0,0926 g  $\text{AgCl}$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{OCl}$ . Ber.: 73,58 C, 12,08 H, 9,88 Cl.

Gef.: 73,78 „ 12,22 „ 9,79 „

Als dieser Körper schon dargestellt war, erschien die Arbeit von H. Meyer, in der (l. c. S. 1128) gleichfalls ein Behensäurechlorid beschrieben war, das in folgender Weise gewonnen wurde:

«In der üblichen Weise mittels Thionylchlorid dargestellt. Das abgepreßte Rohprodukt wurde aus Petroläther umkrystallisiert und dann destilliert. Es geht bei 738 mm fast unzersetzt bei  $315\text{--}319^{\circ}$  über. Das sofort erstarrende, gelblichweiße Destillat gab nach nochmaligem Umkrystallisieren farblose Krystalle vom Schmelzpunkt  $73\text{--}75^{\circ}$ .

0,4285 g gaben 0,1631 g Chlorsilber.

In 100 Teilen 9,4% Cl (ber. 9,9).»

Es liegen also recht verschiedene Angaben vor, allein im Schmelzpunkt ein Unterschied von  $35^{\circ}$ . Daß der Körper vom Schmelzpunkt  $40^{\circ}$  Behensäurechlorid ist, liegt einem Zweifel nicht ob nach der vollständigen Analyse und den für Säurechloride charakteristischen Umsetzungen des Körpers mit Wasser, Alkoholen und Isonitrilen. Was in dem Körper von dem Schmelzpunkt  $75^{\circ}$  vorgelegen hat, konnte der Verfasser mit Bestimmtheit nicht entscheiden, da er zwar Körper mit ähnlichen Schmelzpunkten, nie aber mit einem so hohen Chlorgehalt erhielt. Aller Wahrscheinlichkeit nach hat aber in dem fraglichen Körper nur ein Zersetzungsprodukt des Behensäurechlorids vorgelegen, entstanden bei der hohen Temperatur, die zur Destillation bei Atmosphärendruck erforderlich wurde. Ein Beweis für diese Anschauung liegt in folgendem:

Schmilzt man den Körper vom Schmelzpunkt  $40^{\circ}$  aus Wasser um, so verliert er erwartungsgemäß Salzsäure und bildet Behen-

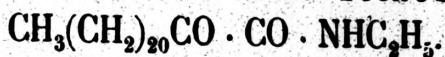


säure, und zwar quantitativ, wie die Titration des bis zur Chlorfreiheit umgeschmolzenen Produktes beweist.

0,3645 g Substanz verbrauchen so 13,4 ccm alkoholische Kalilauge vom Titer 0,074, was einer Rückbildung von 98% Behensäure entspricht.

Erhitzt man aber das in gleicher Menge angewandte Säurechlorid vor einer gleichen Behandlung erst 5' auf 315—317°, so verliert es fast 10% an Gewicht und verbraucht nur noch 4 ccm derselben Kalilauge, oder, wenn man als Endpunkt nicht die erste einige Sekunden beständige Rötung (Indikator Phenolphthalein) annimmt, sondern den Moment, wo die Rötung auch beim Erhitzen auf dem Wasserbad bestehen bleibt, 5,8 ccm. Danach können im günstigsten Fall noch 44% des Säurechlorides nach dem Erhitzen auf die angegebene Siedetemperatur für 5' erhalten geblieben seien, wahrscheinlich aber noch weniger. Daß das Säurechlorid durch die hohe Temperatur umgewandelt wird, läßt sich auch so zeigen, daß man die erhitzte Masse aus viel Petroläther umkrystallisiert. Das ausfallende Produkt ist fast chlorfrei (0,4%) und gibt Kohlenstoffwerte, die zwar etwas schwanken, aber immer so hoch sind, daß auf ein Sauerstoffatom mehr als 22 Kohlenstoffe kommen. Also muß eine Kondensation eingetreten sein. Auf das nähere Studium der gebildeten Verbindungen wurde verzichtet, um nicht in das Arbeitsgebiet anderer Autoren<sup>1)</sup> einzugreifen, die analoge Zersetzungen von Säurechloriden schon in den Kreis ihrer Untersuchungen gezogen haben.

### 13. Äthylamid der $\alpha$ -Keto-Trikosylsäure.



Von dem wie oben erhaltenen Behensäurechlorid vom Schmelzpunkt 40° wurden je 4 g in einem kleinen Druckgefäß mit 1 g Äthylcarbylamin übergossen, in ein auf 70° erwärmtes Wasserbad getaucht und, unter dauerndem Schütteln auf 100° erhitzt und eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Die Masse färbt sich erst gelb, dann dunkelbraun. Auf die Isolierung des eigentlichen Anlagerungsproduktes wurde ver-

<sup>1)</sup> A. Bistrzycki und A. Landwing, Ber. 41, S. 691 (1908).

zichtet, und gleich das Chloratom gegen die Hydroxylgruppe vertauscht. Statt des von Nef angewandten Wassers, das hier zu einer kaum zu filtrierenden, voluminösen Masse führte, bewährte sich wasserhaltiges Aceton.

Dazu wurde das Reaktionsprodukt in 25 ccm Aceton warm gelöst und, unter Zusatz von 5 ccm Wasser, 5' im Sieden erhalten. Beim Erkalten fällt eine gelbliche Masse, die ein Gemisch von mindestens drei Körpern darstellt: a) Behensäure, aus unverändertem Chlorid entstanden, b) das gesuchte Ketosäureamid, c) eine zweite Stickstoff enthaltende Substanz, in Lösungsmitteln leichter löslich als b). Zunächst wird die Behensäure entfernt. Das Rohprodukt, gelöst in heißem Alkohol, wird mit einer alkoholischen Lösung von 2 g krystallisiertem Bleiacetat versetzt. Dem Niederschlag, der nach dem Erkalten neben behensaurem Blei auch die Körper b) und c) enthält, werden die beiden letzteren durch Äther entzogen. Aus dem Ätherextrakt fällt, zum Teil schon im Extraktionskolben, ein weiterer Teil beim Einengen, das Äthylamid der Ketosäure, auf Grund seiner geringen Löslichkeit, besonders in kaltem Äther. Der zuerst, schon in der Wärme fallende Teil ist schon verhältnismäßig rein, der Rest erfordert zunächst Umkrystallisieren aus Ligroin und darauf wenig Chloroform, bis der Schmelzpunkt der ersten Fraktion erreicht ist. Die jetzt vereinigten Krystalle werden aus nicht zuviel Chloroform umgelöst, wodurch man eine bräunlich gefärbte Verunreinigung entfernt, bis zur Schmelzpunktskonstanz. Man erhält den Körper so als weißes, undeutlich krystallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 91—92°, in der Kälte schwer löslich in fast allen organischen Lösungsmitteln außer Chloroform, in der Wärme überall wesentlich besser. Aus Alkohol, der aber als Reinigungsmittel nicht in Frage kommt, da er auch die Verunreinigungen wieder mitausfallen läßt, kann man schließlich das Amid in Form kleiner Nadeln erhalten.

0,3788 g Subst.: 10,2 ccm  $n_{10}$ -H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Kjeldahl);

0,0978 g Subst.: 0,2712 g CO<sub>2</sub>, 0,1098 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N. Ber.: 75,87 C, 12,49 H, 3,55 N.

Gef.: 75,63 „ 12,56 „ 3,77 „

Die Ausbeuten sind, wie schon aus der Beschreibung der Abtrennung hervorgeht, schlecht. Aus 4 g Säurechlorid wurden etwa 0,7 g Behensäure zurückerhalten und 1,2 g Keto-säureamid gewonnen, was nur ungefähr 30% Ausbeute entspricht. Es hat natürlich nicht an Versuchen gefehlt, die Ausbeuten zu verbessern, aber weder Änderungen in den Mengenverhältnissen, noch in der Temperatur, noch schließlich die Verwendung von Lösungsmitteln bei der eigentlichen Anlagerung führten zum Ziel.

Es handelte sich nun darum, das Amid zur freien Keto-säure zu verseifen. Schon Nef gibt an, daß die von ihm dargestellten Körper außerordentlich schwer verseifbar seien. Diese Beobachtung konnte an dem vom Verfasser dargestellten Amid nur bestätigt werden. Erst die Verwendung von ganz starkem alkoholischen Kali führte zu einer Säure, die jedoch nach Analyse und Säurezahl nicht rein war. Es ist ja auch nicht anzunehmen, daß das Alkali auf etwa entstandene Keto-säure garnicht weiter einwirken sollte.

Diese Resistenz gegen verseifende Agentien, die bei den nichtsubstituierten Amiden von  $\alpha$ -Ketosäuren nicht in dem Umfange zu beobachten ist, ließ die Vermutung aufkommen, es handele sich hier nicht um die wahren Ketosäureamide, sondern um Kondensations- oder Polymerisationsprodukte derselben. Diese Vermutung ließ sich widerlegen durch den Nachweis, daß der fragliche Körper die Ketogruppe noch enthielt (zu beweisen in Anlehnung an die Versuche von Nef, durch die Reaktion mit Phenylhydrazin) und (nach der durch ihn bewirkten Siedepunktserhöhung) das einfache Molekulargewicht hatte.

Allerdings reagiert freies Phenylhydrazin hier nur träge, gut dagegen sein Acetat. Dazu wurde 1 g Äthylamid mit 1 g Phenylhydrazin, 0,5 g Eisessig in 25 ccm absolutem Alkohol 5 Stunden erhitzt. Die beim Erkalten ausfallende Masse des schwach gelblichen Phenylhydrazons schmolz nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol nicht ganz scharf bei 96—98° und zeigte den richtigen Stickstoffgehalt.

0,1498 g Subst.: 11,6 ccm N (18°, 731 mm).

$C_{31}H_{55}ON_2$ . Ber.: 8,66 N.

Gef.: 8,56 .

Auch dies Phenylhydrazon ist nicht wesentlich leichter verseifbar als das freie Ketosäureamid.

Das Molekulargewicht wurde durch Siedepunktserhöhung in Alkohol bestimmt.

0,6504 g Subst. in 14,25 ccm: 0,167° Erhöhung;

1,1401 g    " in 27,20 ccm: 0,139° Erhöhung.

$C_{25}H_{49}O_3N$ . Ber.: Mol.-Gew. 395.

Gef.:       "       393, 433.

Selbst die zweite, stärker abweichende Bestimmung zeigt nur einen Fehler von etwa 9%, sodaß das doppelte Molekulargewicht ausgeschlossen ist. Es liegt also in dem analysierten Körper das wahre Äthylamid der  $\alpha$ -Keto-Trikosylsäure vor.

#### 14. Äthylamid der $\alpha$ -Oxy-Trikosylsäure.



Da das Amid der Ketosäure so schwer verseifbar war, wurde das Amid der Oxysäure dargestellt, um dann dieses zu verseifen.

Analysenreines Äthylamid der Ketosäure wurde in siedender ätherischer Lösung mit Aluminiumamalgam unter Wasserzusatz so lange behandelt, bis auf drei Teile Amid ein Teil Aluminium verbraucht war. Schon während des Versuches fiel das in Äther und überhaupt in Lösungsmitteln sehr schwerlösliche Oxysäureamid zum größeren Teil aus. Zu seiner Isolierung wurde, zur Trocknung des Äthers, erst noch eine gewisse Zeit ohne weiteren Wasserzusatz erhitzt und dann abgedampft. Dem Gemisch von unverändertem Amalgam, Aluminiumhydroxyd und Oxysäureamid wird das letztere durch heißes Chloroform entzogen, woraus es beim Abkühlen ausfällt. Zur sicheren Befreiung von etwa noch vorhandenem Ketosäureamid wird nochmals aus viel Chloroform umkristallisiert. Erhalten wurde so eine weiße Ausfällung vom Schmelzpunkt 113—115°.

Da die prozentische Zusammensetzung hauptsächlich im Wasserstoffgehalt von der des Ketosäureamids abwich, wurde zur Kontrolle vor allem eine Kohlenwasserstoffbestimmung ausgeführt.

0,1181 g Subst.: 0,3280 g  $CO_2$ , 0,1373 g  $H_2O$ .

$C_{25}H_{51}O_3N$ . Ber.: 75,49 C, 12,93 H.

Gef.: 75,74   "   13,01   "

Das Ketosäureamid erfordert nur 12,5% H.

Ein weiterer Beweis für die angenommene Konstitution liegt auch darin, daß der Körper mit Essigsäureanhydrid rasch reagiert, während Ketosäureamid nach halbstündigem Erhitzen mit Essigsäureanhydrid ohne Änderung des Schmelzpunktes zurückgewonnen werden kann.

Es handelte sich nun darum, die günstigsten Bedingungen für die Verseifung zur freien Oxysäure herauszufinden. Dazu wurden eine große Zahl von Parallelversuchen angesetzt, wobei, neben qualitativem Nachweis des Auftretens von abgespaltenem Äthylamin, einen Anhalt für den Umfang der Verseifung die Säurezahl des Rückstandes ergab, während die Reinheit der entstandenen Säure durch die Höhe des Schmelzpunktes kontrolliert wurde.

Es zeigte sich nun bald, daß auch dieser Körper recht schwer verseifbar war. Starkes Alkali führte zwar in etwas zum Ziel, jedoch machte die gebildete Säure keinen reinen Eindruck. Wässrige Säuren wirkten überhaupt kaum ein. Da die Ursache aber mit in der völligen Unlöslichkeit des Amids in wässrigen Lösungen gesucht wurde, wurden dann Mischungen von Eisessig mit konzentrierter Salzsäure verwandt. Da hierbei jedoch die Gefahr bestand, daß wenigstens teilweise die Hydroxylgruppe gegen Chlor ausgetauscht wurde, was bei der nachträglichen, nicht zu umgehenden Alkalieinwirkung zur teilweisen Bildung der ungesättigten Säure hätte führen können, wurde zunächst durch Essigsäureanhydrid die Acetylverbindung dargestellt und diese dann der Behandlung mit Eisessig-Salzsäure unterworfen. Zur Verseifung der noch vorhandenen Acetylverbindung diente dann schließlich schwaches Alkali. Dies Verfahren ergab die besten Resultate.

#### 15. Äthylamid der $\alpha$ -Keto-Pentakosylsäure. (Formel 11.)

Nachdem die Verhältnisse soweit geklärt waren, wurde zu den entsprechenden Synthesen mit der Tetrakosylsäure übergegangen. Da die beiden Äthylamide der Keto- und Oxy-Pentakosylsäure genau so dargestellt wurden, wie die beschriebenen Derivate der Trikosylsäure und ihre Eigenschaften

ganz analog waren, genügt es, wenn hier nur ihre Schmelzpunkte und die Beleganalysen angeführt werden.

Ausbeute an Ketosäureamid 1 g aus 3 g, unter Berücksichtigung des Zurückgewonnenen, vom Schmelzpunkt 94—95,5°.

0,0991 g Subst.:<sup>1)</sup> 0,2781 g CO<sub>2</sub>, 0,1143 g H<sub>2</sub>O;  
 4,763 mg „ 13,35 mg „ 5,32 mg „  
 9,564 „ „ 0,278 (korr.) ccm N (20°, 728 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N. Ber.: 76,52 C, 12,62 H, 3,31 N.  
 Gef.: 76,53 „ 12,90 „ 3,24 „  
 76,44 „ 12,50 „

## 16. Äthylamid der α-Oxy-Pentakosylsäure. (Formel 12.)

Ausbeute fast quantitativ. Schmelzpunkt 115—117°.

4,758 mg Subst.: 13,28 mg CO<sub>2</sub>, 5,45 mg H<sub>2</sub>O;  
 8,627 „ „ 0,256 ccm N (21°, 728 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N. Ber.: 76,16 C, 13,03 H, 3,29 N.  
 Gef.: 76,12 „ 12,81 „ 3,30 „

## 17. α-Oxy-Pentakosylsäure. (Formel 13.)

Zur Darstellung der gesuchten Säure wurde je ein Gramm Äthylamid der Oxypentakosylsäure mit 10 ccm Essigsäureanhydrid eine Stunde auf 100° erhitzt, dann erkalten gelassen, mit 8 ccm konzentrierter Salzsäure unter Kühlung versetzt, einige Zeit stehen gelassen, bis das Anhydrid in Essigsäure übergegangen war, und schließlich in einem Druckgefäß fünf Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird abfiltriert, und der in Alkohol gelöste Filterrückstand mit einer alkoholischen Kalilauge, 0,5 g Kali enthaltend, eine Stunde erhitzt. Beim Abkühlen fällt das Kalisalz der gesuchten Säure neben unverändertem Äthylamid und einem weiteren, leichter als das Äthylamid löslichen Körper. Die beiden letzten werden durch Ätherextraktion entfernt und das gereinigte Kaliumsalz

<sup>1)</sup> Diese und die folgenden vier Mikroanalysen sind vom Verfasser März 1914 im Institut für medizinische Chemie zu Graz ausgeführt worden. Es ist mir ein wirkliches Bedürfnis, Herrn Professor Pregl, sowie seinem Assistenten, Herrn Dr. Lieb, auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank zu sagen für die außerordentliche Liebenswürdigkeit und Bereitwilligkeit, mit der sie mich in die Handhabung dieser eleganten Methoden einführten.

durch Schwefelsäure zerlegt. Die mit Äther aufgenommene freie Säure wird aus Aceton umkrystallisiert und schmilzt dann bei 102—104°. MikrokrySTALLINISCHES, weißes Pulver.

Obgleich ein Teil des Äthylamids noch unverseift war, wurde doch das Erhitzen nicht weiter fortgesetzt, da sonst die Gefahr zu groß schien, daß die gebildete Oxysäure durch die starke Salzsäure weiter verändert würde, etwa unter Abspaltung von Kohlenoxyd. Lieber wurde der aus dem schwerer löslichen Teil des Ätherextraktes wiedergewonnene Teil des Ausgangsmaterials erneut derselben Behandlung wie oben unterworfen. Man erhält so noch weitere Mengen Kalisalz.

Sehr glatt verläuft das Verfahren nicht und die Ausbeuten sind dementsprechend schlecht, die Methode führt jedoch zu der Säure vom bei weitem am höchsten Schmelzpunkt. An und für sich erscheint eigentlich die alkalische Verseifung aussichtsreicher, da man theoretisch annehmen sollte, daß die Bildung von Nebenprodukten geringer wäre, und auch praktisch die Abspaltung von Äthylamin recht rasch einsetzt, allerdings nur bei Verwendung von ziemlich konzentriertem Alkali. Die Säuren zeigen aber einen zu niedrigen Schmelzpunkt von 97° und geben bei der Analyse zu hohe Kohlenstoffwerte.

4,966 mg Subst.: 13,86 mg CO<sub>2</sub>, 5,75 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>O<sub>8</sub>. Ber.: 75,31 C, 12,65 H.

Gef.: 76,12 , 12,96 ,

Die durch saure Verseifung erhaltene Säure vom Schmelzpunkt 102—104° hingegen zeigt die richtige Zusammensetzung. Sie ist völlig frei von Chlor und Stickstoff. Das letzte ist wichtig als Beweis, daß kein Äthylamid mehr beigemischt ist, dessen Kohlenstoffgehalt nur einen Unterschied von 0,8% zeigt.

4,496 mg Subst. 1): 12,435 mg CO<sub>2</sub>, 5,02 mg H<sub>2</sub>O.

4,570 , , 12,64 , , 5,20 , ,

4,460 , , 12,32 , , 5,09 , ,

C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>O<sub>8</sub>. Ber.: 75,31 C, 12,65 H.

Gef.: 75,41 , 12,49 ,

75,43 , 12,73 ,

75,34 , 12,77 ,

1) Die 3 Analysen verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. Lieb in Graz.

## Anhang.

Der zweite Teil der Arbeit des Verfassers wurde gebildet durch den Vergleich der wie oben erhaltenen synthetischen Produkte, des Normalpentakosans und der Oxy-pentakosylsäure, mit der Cerebronsäure und ihren Derivaten. Diese Versuche, die infolge der Kostbarkeit des Ausgangsmaterials nur langsam und vorsichtig weitergeführt wurden, mußten, wie schon erwähnt, infolge der politischen Ereignisse abgebrochen werden. Ihre Resultate sollen daher nur kurz skizziert werden.

Zunächst muß jedoch erwähnt werden, was im folgenden unter Cerebronsäure verstanden ist. Die Versuche wurden angestellt mit einem Material, das mir von Herrn Professor Thierfelder zur Verfügung gestellt war, wofür der Verfasser auch an dieser Stelle danken möchte. Gewonnen wurde die Säure aus Cerebron, das nach der ursprünglichen Vorschrift durch mühevollen, fraktionierte Krystallisation gewonnen war. Die Säure hatte einen Schmelzpunkt von 99—100°, manchmal auch 101, zeigt in Pyridin eine spez. Drehung von +1,75 bis 1,9° und widerstand Versuchen, sie zu fraktionieren. Nur diese Säure wird als Cerebronsäure bezeichnet.

Um den der Cerebronsäure zugrunde liegenden Kohlenwasserstoff zu erhalten, mußte zunächst ein für  $\alpha$ -Oxysäuren geeignetes Reduktionsmittel gesucht werden. Levene hat ganz konzentrierte Jodwasserstoffsäure und Phosphor verwandt, in Anlehnung an das Verfahren von Krafft für Fettsäuren, und erhielt das eine Mal einen Kohlenwasserstoff von dem recht unscharfen Schmelzpunkt 53—56°, das andere Mal, bei etwas abgeänderten Versuchsbedingungen, einen solchen von 53—54°. Auch der Verfasser hat zunächst dies Reduktionsverfahren angewandt, kam jedoch wieder davon ab auf Grund der Überlegung, daß Jodwasserstoff als starke Säure, analog wie etwa Schwefelsäure,<sup>1)</sup> auch so wirken kann, daß aus der Cerebronsäure, die als  $\alpha$ -Oxysäure schon identifiziert war durch die

---

<sup>1)</sup> Literaturzusammenstellung bei A. Bistrzycki und B. v. Siemiradzki, Ber. 39, S. 52 (1906).



Bildung des Chloralids,<sup>1)</sup> ein Kohlenstoffatom in Form von Kohlenoxyd abgespalten wird, wodurch dann bei weiterer Reduktion auch der Kohlenwasserstoff mit 24 Kohlenstoffen zu erwarten ist. Für diese Anschauung spricht die Beobachtung, daß Cerebronsäure und auch andere  $\alpha$ -Oxysäuren, wie die Oxymyristinsäure, beim Erhitzen mit Jodwasserstoff 1,7 bei Atmosphärendruck, ohne Gegenwart von Phosphor in nicht mehr saure Produkte übergehen. Da unter diesen Bedingungen eine Reduktion der so schwierig reduzierbaren Carboxylgruppe ausgeschlossen erscheint, läßt sich der Übergang in nichtsaure Produkte nur durch eine Abspaltung der Carboxylgruppe erklären. Es wurde deshalb nach einem anderen Reduktionsverfahren gesucht.

Es wurde das Verfahren von Bouveault und Blanc<sup>2)</sup> versucht, die Reduktion des Esters mit Natrium. Zwar geben diese Autoren an, daß Oxysäuren nicht reduzierbar seien, aber in allerdings sehr schlechter Ausbeute scheint man doch zum Ziel zu kommen. Die weitere Reduktion des Alkohols zum Paraffin läßt Schwierigkeiten nicht mehr erwarten.

Die Versuche wurden vor Sammlung der nötigen Substanzmengen abgebrochen.

Zum Vergleich der synthetischen Oxypentakosylsäure mit der Cerebronsäure mußte auf die optische Aktivität der letzteren Rücksicht genommen werden. Zuerst erwähnt findet sich diese Aktivität in der Literatur in der Arbeit von Levene und Jacobs. Diese Autoren erhielten durch Hydrolyse eines Cerebrons von nicht bekannter Darstellungsweise eine Rohsäure, die sie in zwei Fraktionen zerlegen konnten von der gleichen Zusammensetzung  $C_{25}H_{50}O_3$ , aber verschiedenen Schmelzpunkten  $106-108^\circ$ , bzw.  $82-84^\circ$ . Trotzdem wurden beide als Cerebronsäure bezeichnet, in der Annahme, die niedriger schmelzende sei die Racemform der anderen. Die höherschmelzende zeigte

<sup>1)</sup> Es sei hier die Chlorbestimmung des Chloralids angeführt:

0,0976 g Subst.: 0,0813 g AgCl.

$C_{27}H_{49}O_3Cl_2$ . Ber.: 20,2 Cl.

Gef.: 20,6 .

<sup>2)</sup> Bull. Soc. Chim., Bd. 31, H. 3, S. 666 (1904).

nämlich in Pyridin eine spez. Drehung von  $4,16^\circ$ , während die andere inaktiv war. Danach wurde angenommen, die Cerebronsäure Thierfelders sei nicht ganz reine d-Form. Meine ersten Resultate schienen diese Schlußfolgerung auch in einigem zu bestätigen, insofern, als die gegen das höchstschmelzende Produkt von Levene etwas niedriger schmelzende Cerebronsäure auch eine geringere spez. Drehung zeigte. Die Lücke in dieser Beweisführung liegt darin, daß Levene nie versucht hat, seine beiden Säuren ineinander überzuführen.

Als ich einen solchen Versuch machte, indem ich die Cerebronsäure racemisierte, um sie dann mit der Oxy-pentakosylsäure, die synthetisch erhalten war, zu vergleichen, zeigte es sich, daß eine schon völlig racemisierte Cerebronsäure keinen von der aktiven wesentlich abweichenden Schmelzpunkt besaß, nämlich  $97-100^\circ$ .

Danach sind Levene und seine Mitarbeiter nicht berechtigt, Versuche, die mit ihrer Säure vom Schmelzpunkt  $84^\circ$  angestellt sind, zu überschreiben: On cerebronic acid. Ich schlage für diese Substanz, in Anlehnung an die Neurostearinsäure von Thudichum, den Namen Neurosäure vor, während der Name Cerebronsäure nur für die wohldefinierte Substanz von Thierfelder bleibt. Übrigens geht das Unrichtige der Schlußfolgerung von Levene ja auch daraus hervor, daß die angeblich als rac. Oxy-pentakosylsäure von normaler Struktur zu betrachtende Neurosäure um  $20^\circ$  niedriger schmilzt als das synthetische Produkt.

Ob die Cerebronsäure die d-Form des synthetischen Körpers ist, läßt sich noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Wahrscheinlich ist es wohl, wenn man die verschiedenen Schmelzpunkte miteinander vergleicht.

- a) Cerebronsäure  $100-101$ ,
- b) r-Cerebronsäure  $97-100$ ,
- c) Oxy-pentakosylsäure  $102-104$ ,
- d) Mischung von b) und c)  $98-100$ .

Solange die Schmelzpunkte noch soweit differieren, ist ein sicherer Schluß nicht möglich. Die Aufklärung dieser Verhältnisse muß späteren Versuchen vorbehalten bleiben.