

gleich sehr dem des Kephals<sup>8)</sup>; dagegen reagiert die Verbindung gegen Phenol-phthalein als zweibasische, das Kephalin als einbasische Säure.

0.2011 g Sbst.: 0.4721 g CO<sub>2</sub>, 0.1956 g H<sub>2</sub>O. — 0.5314 g Sbst.: 6.67 ccm *n*/<sub>10</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 9.35 mg N. — 0.6044 g Sbst.: 7.67 ccm *n*/<sub>10</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 10.75 mg N und 0.0935 g Mg<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. — 0.2562 g Sbst.: 37.48 mg KOH. — 0.2798 g Sbst.: 41.79 mg KOH.

C<sub>41</sub>H<sub>84</sub>O<sub>9</sub>NP. Ber. C 64.26, H 11.06, N 1.83, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 9.28, N.-Z. 146.5.

Gef. „ 64.03, „ 10.89, „ 1.76, 1.78, „ 9.87, „ 146.3, 149.4.

## 215. Ad. Grün und Richard Limpächer: *Synthese der Lecithine.* (I. Mitteil.)<sup>1)</sup>.

[Aus d. Hauptlaborat. d. Fa. Georg Schicht A.-G., Außig a. E.]

(Eingegangen am 12. Mai 1926.)

Wie die Konstitution der Fette zwar im Prinzip längst aufgeklärt, aber nur die von wenigen Fetten soweit erforscht ist, daß wir die Struktur ihrer einzelnen Bestandteile kennen, nämlich die Stellung der verschiedenen Säurereste in den mehrsaurigen Triglyceriden, so wissen wir auch erst wenig über die verschiedenen Lecithine des Eigelbes, der Samen, der Gehirn- und Nervensubstanz usw., kennen aber ihre Bauart im allgemeinen. Bald nachdem Baeyer<sup>2)</sup> — vor 60 Jahren — die Konstitution des wichtigsten Bausteins, des Cholins, aufgeklärt hatte, erkannte Strecker<sup>3)</sup> die Lecithine als Cholin-ester von Diglycerid-phosphorsäuren und zog auch bereits in Betracht, daß im Lecithin-Molekül „der saure Teil durch den basischen gebunden“ sein könnte. Hundeshagen<sup>4)</sup> bestätigte die Auffassung Streckers, indem er das Cholin-Salz einer Distearin-phosphorsäure synthetisierte und zeigte, daß es — entgegen der Ansicht von Diakonow — mit Lecithin nicht identisch ist. Eine weitere Auflösung des Formelschemas gelang aber erst Willstätter und Lüdecke<sup>5)</sup>. Sie brachten die Untersuchungen über die Konstitution der Lecithine im allgemeinen zum Abschluß, indem sie bewiesen, daß die von Ulpiani<sup>6)</sup> entdeckte optische Aktivität von Lecithinen auf der Bindung des Phosphorsäure-Restes in einer  $\alpha$ -Stellung des Glycerin-Radikals beruht, wodurch dessen  $\beta$ -Kohlenstoffatom asymmetrisch wird. Danach sind die betreffenden Verbindungen Derivate von  $\alpha, \beta$ -Diglyceriden, und zwar entsprechen die mit zwei gleichen Fettsäure-Resten der allgemeinen Formel I, die mit zwei verschiedenen Fettsäuren (deren überwiegendes oder sogar ausschließliches Vorkommen schon Strecker vermutete) der allgemeinen Formel II (nach den Ergebnissen der Synthese sind die Verbindungen als innere Salze formuliert).

<sup>8)</sup> Vorläufige Mitteilung über die Synthese: Versammlung der Deutschen Naturforscher und Ärzte, Innsbruck 1924; s. a. Ch.-Ztg. 48, 726 [1924]. Eine genauere Beschreibung erfolgt demnächst.

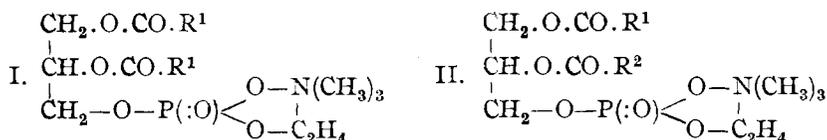
<sup>1)</sup> Der hier beschriebene erste Teil der Untersuchung wurde im Sommer 1923 abgeschlossen und das Ergebnis im September des gleichen Jahres auf der Hauptversammlung des Vereins Deutscher Chemiker in Jena mitgeteilt.

<sup>2)</sup> A. 140, 306 [1866], 142, 322 [1867].

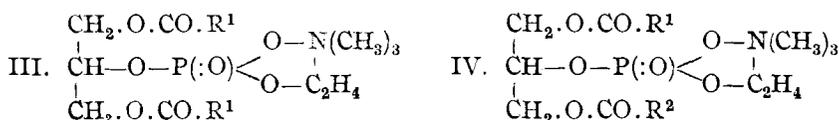
<sup>3)</sup> A. 148, 77 [1868]. Vollständige Literatur-Angaben finden sich in der Dissertation von F. Kade „Zur Synthese des Lecithins“, Zürich 1911.

<sup>4)</sup> J. pr. [2] 28, 219 [1883]. <sup>5)</sup> B. 37, 3753 [1904].

<sup>6)</sup> R. A. L. [5] 10, I 368, 421 [1901].



Ist die Charakterisierung der von Willstätter und Lüddecke untersuchten optisch-aktiven Lecithine als Derivate der Glycerin- $\alpha$ -phosphorsäure bzw. der  $\alpha, \beta$ -Diglyceride ein sicherer Besitz, so erscheint es deswegen nicht ausgeschlossen, daß sich auch von der Glycerin- $\beta$ -phosphorsäure Lecithine ableiten. Theoretisch ist das Bestehen zweier Typen von „ $\beta$ -Lecithinen“ möglich, von Derivaten der einsäurigen  $\alpha, \alpha'$ -Diglyceride (allgemeine Formel III) und der zweisäurigen  $\alpha, \alpha'$ -Diglyceride (Formel IV).



Nach Fourneau und Piettre<sup>7)</sup> sollen die Lecithine des Eigelbes Gemische von Derivaten beider Glycerin-phosphorsäuren sein, nach Bailly<sup>8)</sup> überwiegen sogar im Eigelb und ebenso im Gehirn die Lecithine der  $\beta$ -Reihe. Dazu muß allerdings bemerkt werden, daß die Bestimmung der Konstitution von Glyceriden jeder Art sehr prekär ist; selbst die einfachen Fettsäure-Derivate neigen zu Umlagerungen, Acyl-Wanderungen, die bereits bei milden Eingriffen, insbesondere bei Gegenwart von Mineralsäuren oder Basen, eintreten können. Bei den Glycero-phosphatiden, die ja Mineralsäure und Base als Komponenten enthalten, dürfte die Tendenz zur Selbst-Umesterung noch wesentlich größer sein. (Dazu kommt, daß die Unterscheidung von symmetrisch und unsymmetrisch gebauten Isomeren durch die Bestimmung, ob die Verbindungen optisch aktiv oder inaktiv bzw. spaltbar oder nicht-spaltbar sind, dieses sonst zuverlässigste Hilfsmittel der Konstitutions-Bestimmung, bei den Diglyceriden und ihren Mineralsäure-estern durch das ganz eigenartige Verhalten dieser Verbindungen erschwert wird, unter Umständen irreführen kann. Wir werden darüber nächstens berichten.) Für alle Fälle haben wir uns nicht auf die Synthese von Lecithinen aus  $\alpha, \beta$ -Diglyceriden beschränkt, sondern auch die der anderen Typen in Angriff genommen. Für die Ausarbeitung des Verfahrens wählten wir  $\alpha, \beta$ -Distearin, dessen Konstitution wir durch Spaltung seines Schwefelsäure-esters in die optischen Antipoden bestimmten<sup>9)</sup>.

Was die früheren Arbeiten zur Synthese eines Lecithins anbelangt, so haben Versuche, die der eine von uns beiden mit Kade schon vor längerer Zeit anstellte, nahe an das Ziel geführt<sup>10)</sup>. Es gelang die Darstellung des „gemischten“ Esters der Phosphorsäure mit Distearin und Äthylen-chlor-

<sup>7)</sup> Bl. [3] **11**, 805 [1912].

<sup>8)</sup> C. r. **160**, 395 [1915]; vergl. auch Karrer und Salomon, Helv. **9**, Heft 1 [1926]. Wir werden auf diese Untersuchungen in unserer Mitteilung über die Spaltung der Diglycerid-phosphorsäure-ester in optische Antipoden zurückkommen.

<sup>9)</sup> Unveröffentlichte Untersuchung.

<sup>10)</sup> Grün und Kade, B. **45**, 3367 [1912].

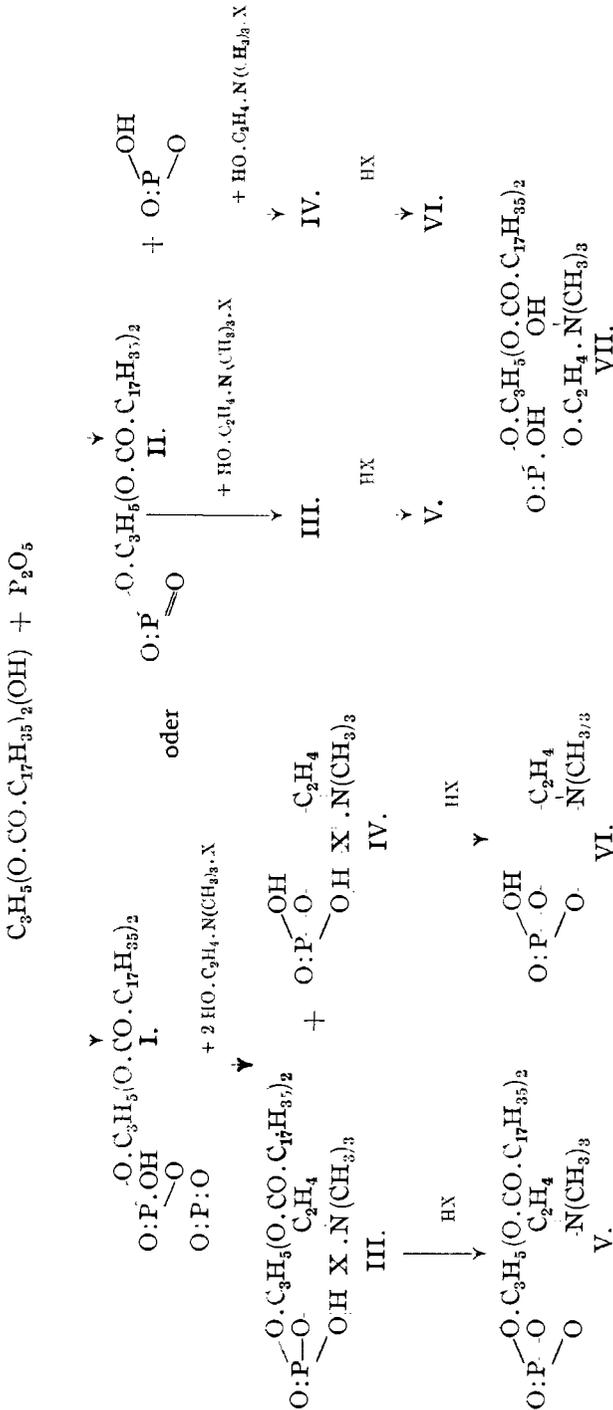
hydrin und die Überführung in sein Trimethyl-ammoniumsalz; auch die Umlagerung in das mit diesem Salz isomere Lecithin-Hydrochlorid ließ sich wenigstens zum Teil durchführen, denn es wurde nachgewiesen, daß Bindung des Trimethylamins an die Äthylengruppe eintrat. Aber es konnte keine zur sicheren Identifizierung genügende Menge freies Lecithin isoliert werden. Jedenfalls erfolgte unter den Reaktions-Bedingungen schon eine mehr oder weniger weitgehende Spaltung oder Umesterung des primären Produktes. Obwohl wir uns von der Weiterführung dieser Versuche unter zweckmäßig geänderten Bedingungen einigen Erfolg versprechen, haben wir sie einstweilen noch nicht wieder aufgenommen, weil sich inzwischen eine andere, einfachere Lösung der Aufgabe darbot.

Auf Grund umfangreicher Vorarbeiten über die Umsetzung von Phosphorpentoxyd mit verschiedenen einfachen Alkoholen, in deren Verlauf viele „gemischte“ Ester der Orthophosphorsäure vom Typus  $PO(O.R^1)(O.R^2)(OH)$  dargestellt wurden<sup>11)</sup>, erschien uns die Synthese der Lecithine (die ja zu diesem Typus gehören) auf folgendem einfachen Wege möglich: Einwirkung von Phosphorpentoxyd auf die äquimolekulare Menge Diglycerid, z. B. Distearin, hierauf Umsetzung des Reaktions-Produktes mit der doppel-molekularen Menge Cholin bzw. Cholin-Salz. Die erste Reaktions-Phase konnte entweder den Distearin-ester der hypothetischen Anhydro-pyrophosphorsäure (I) geben oder ein äquimolekulares Gemisch von Distearin-metaphosphorsäure (II) und freier Metaphosphorsäure; schließlich war es auch möglich, daß die Reaktion zum Teil nach der einen, zum Teil nach der anderen Richtung geht. Welche von diesen möglichen Zwischenprodukten entstehen mochten, sollte aber für das Endergebnis unseres Erachtens ohne Belang sein. Der Distearin-ester der Anhydro-pyrophosphorsäure mußte durch das Cholin-Salz so aufgespalten werden, daß ein äquimolekulares Gemisch von Distearin-cholin-phosphorsäure-ester, d. i. Lecithin, und Cholin-phosphorsäure-ester entsteht, und zwar beide Ester noch mit der Säure des Cholin-Salzes verbunden (III und IV) oder, nach Abspaltung dieser Säure, in Form der inneren Salze (V und VI). Entstanden aber als Zwischenprodukte Distearin-metaphosphorsäure und freie Metaphosphorsäure, so mußte die eine nur Distearin-cholin-phosphorsäure-ester (III bzw. V) geben, die andere nur Cholin-phosphorsäure-ester (IV bzw. VI), so daß wiederum ein äquimolekulares Gemisch dieser beiden Verbindungen resultiert.

Ob dieses Schema dem tatsächlichen Verlauf der Reaktion in allen Teilen entspricht oder ob — vielleicht je nach der Art des angewendeten Cholin-Salzes — auch andere Zwischenprodukte entstehen, jedenfalls bewährte sich unsere Arbeits-Hypothese. Jede der beiden Reaktions-Phasen verläuft schon bei der Schmelz-Temperatur des Diglycerids in wenigen Minuten spielend leicht und anscheinend vollständig. Selbst bei Anwendung des Cholins in Form seines Bicarbonats, die gewisse Vorteile bietet, aber den Nachteil hat, daß das Wasser der beim Umsetzen frei werdenden Kohlensäure einen Teil der Ester spaltet, erhält man diese in Reinausbeuten von rund  $\frac{2}{3}$  der berechneten Menge<sup>12)</sup>. Was die Isolierung des Lecithins anbelangt,

<sup>11)</sup> Grün und Wittka, Unveröffentlichte Untersuchung.

<sup>12)</sup> Über die Verwendung gewisser anderer Cholin-Salze zur Synthese können wir erst später berichten.



so machte zwar die Abtrennung des Cholinphosphorsäure-esters anfänglich einige Schwierigkeiten; beide Verbindungen haften so fest aneinander, daß Zweifel auftauchten, ob bloß eine salzartige Verbindung vorliegt und nicht etwa ein Pyrophosphorsäure-Derivat; es gelingt aber doch, sie ohne große Substanzverluste zu trennen.

Die Konstitution des synthetischen Lecithins erscheint durch die folgenden Tatsachen einwandfrei bewiesen:

1. Die Ergebnisse der Analysen stimmen mit der Theorie sehr gut, zum Teil vorzüglich überein, und zwar mit den Werten, die sich für die „anhydri-sche“ Formel des Lecithins berechnen. Das würde schon für sich allein beweisen, daß nicht etwa das Cholin-Salz des Distearin-phosphorsäure-esters vorliegen kann, das mit der „Hydrat-Form“ des Lecithins (Formel VII) isomer ist.

2. Die Verbindung reagiert gegen Phenolphthalein neutral, während sich das Cholin-Salz der Distearin-phosphorsäure als einbasische Säure erweist (s. voranstehende Mit- teilung).

3. Platinchlorwasserstoffsäure gibt reines Lecithin-chloroplatinat; ebenso gibt Cadmiumchlorid das Doppelsalz.

4. Die Spaltung mittels Bariumhydroxyds nach dem Vorgange von Willstätter und Lüdecke ergibt die zu erwartenden Produkte.

5. Der Vergleich mit dem Cholin-Salz des Distearin-phosphorsäure-esters ergibt, daß beide Verbindungen nicht identisch sind. Der Unterschied zeigt sich, wie schon angegeben, bei der Titration, insbesondere aber auch im Verhalten gegen Platin-chlorwasserstoffsäure, die ja aus einer Lösung des Cholin-Salzes sofort quantitativ Cholin-Chloroplatinat fällt. Ferner zeigen sich charakteristische Unterschiede in der Löslichkeit, namentlich im Verhalten gegen Wasser. Das synthetische Lecithin ist hygroskopisch, in Wasser quillt es und gibt beim Erwärmen eine im durchscheinenden Licht klare Lösung. Ist ihm ein wenig Distearin oder ein anderes Glycerid beigemischt, so gibt es höchstens trübe Lösungen. Man kann auf diese Weise am schnellsten prüfen, ob ein Lecithin-Präparat rein ist. — Durch Elektrolyte, besonders leicht durch Salzsäure, werden die Lösungen ausgeflockt.

6. Ein Lecithin von gleicher Zusammensetzung wie das synthetische Produkt wurde bisher noch nicht aus Naturprodukten isoliert, aber durch katalytische Hydrierung eines besonders sorgfältig gereinigten Lecithins oder Lecithin-Gemisches aus Eigelb erhalten<sup>13)</sup>. Soweit die Eigenschaften dieses „Hydro-lecithins“ beschrieben sind, stimmen sie mit denen des synthetischen Produktes überein. — Andererseits kann aber das Produkt als gesättigte Verbindung selbstverständlich nicht jene Eigenschaften natürlicher Lecithine aufweisen, die durch ihren Gehalt an ungesättigten Säuren bedingt sind. Solche Eigenschaften wie die Additions-Fähigkeit im allgemeinen und damit speziell auch die Empfindlichkeit gegen den Luft-Sauerstoff werden mitunter als für Lecithine spezifisch bezeichnet, sind es aber nicht.

In gleicher Weise wie das Lecithin aus  $\alpha, \beta$ -Distearin haben wir bereits Lecithine aus anderen, namentlich auch aus zweisäurigen Diglyceriden dargestellt, die wir demnächst beschreiben wollen.

Nachdem bereits mehrere definierte Lecithine vorliegen und ihre Zahl voraussichtlich bald durch Isolierung und Synthese sehr vermehrt wird, ist eine rationelle Benennung der einzelnen Verbindungen dieser Klasse nötig. Wir glauben, daß sich die Benennung an die der mehrsäurigen Triglyceride anschließen soll, zu denen ja die Lecithine schematisch gehören. Von kompetenter Seite beraten, schlagen wir vor, zuerst als Stammsubstanz das Diglycerid zu nennen, dann als drittes Acyl den Phosphorsäure-cholin-ester und schließlich durch die Bezeichnung „Endosalz“ die Konstitution der Lecithine als innere Salze zum Ausdruck zu bringen<sup>14)</sup>. Demnach wäre die rationelle Bezeichnung für das erste synthetische Lecithin: Endosalz des  $\alpha, \beta$ -Di-stearoyl-glycerin  $\alpha'$ -[phosphorsäure-cholinesters].

<sup>13)</sup> J. D. Riedel, A.-G.; Riedels Berichte 1913, 16, 1914, 15; Ritter, B. 47 531 [1914].

<sup>14)</sup> Hrn. Prof. Prager, Frl. Dr. Stern und Hrn. Prof. Bergmann möchte ich auch an dieser Stelle für die mir freundlichst gewährte Beratung bestens danken. Grün.

### Beschreibung der Versuche.

#### Darstellung des Lecithins.

75 Tle.  $\alpha, \beta$ -Distearin, ein wenig über den Schmelzpunkt erhitzt, werden nach Entfernung eingeschlossener Luft-Bläschen durch Evakuieren mit 17 Tln. Phosphorsäure-anhydrid (mol. Verhältn. 1:1) 4 Min. energisch verrührt; um das Anziehen von Feuchtigkeit aus der Luft zu verhindern, wird trocknes Kohlendioxyd übergeleitet. In die klare Schmelze rührt man 40 Tle. scharf getrocknetes Cholin-bicarbonat. Es entsteht eine schaumige Masse, die bis zum Erstarren etwa 4 Min. — kräftigst durchgeknetet, hierauf im Vakuum über Phosphorpentoxyd erkalten gelassen wird. Dann wird mit der ungefähr 8-fachen Menge fast siedendem Benzol (oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel, z. B. Benzin, Sdp. 100°), extrahiert. Dabei bleibt etwa  $\frac{1}{10}$  der Masse ungelöst, eine nach dem Trocknen glasige, wasser-lösliche Substanz, nach dem Ergebnis der Untersuchung das innere Salz des Cholin-phosphorsäure-esters (s. oben, VI). Die Hauptmenge dieser Verbindung wird aber mit dem Lecithin gelöst. Versetzt man die Lösung mit Aceton und kühlt in Eis, so erfolgt reichliche Krystallisation, in der Mutterlauge bleibt nur ein wenig Distearin gelöst. Die abgeschiedenen Krystalle bestehen aus Lecithin und Cholin-phosphorsäure im molekularen Verhältnis 3:2. Diese Zusammensetzung wurde bei jeder Wiederholung des Versuches gefunden, z. B. bei Präparaten von vier verschiedenen Darstellungen:

Ber. Neutralisat.-Zahl	41.0,	$P_2O_5$	12.99,	N	2.56.
Gef.	„	41.9, 40.4, 40.7, 39.7,	„	12.92, 13.21,	„ 2.43, 2.48.

Diese Konstanz der Zusammensetzung ist merkwürdig. Man könnte annehmen, daß im ursprünglichen Reaktions-Produkt das Lecithin mit dem Cholin-phosphorsäure-ester (als einer einbasischen Säure) im Verhältnis 1:1 verbunden ist, und daß bei der Behandlung dieses cholin-phosphorsäuren Lecithins mit heißem Benzol unter den gewählten Bedingungen gerade  $\frac{1}{3}$  des Salzes gespalten wird, so daß sich gewissermaßen zufällig ein Gemisch aus 2 Tln. des Salzes und 1 Tl. freien Lecithins ergibt. Das Produkt ist aber ausnehmend beständig. Wir erhielten auch ein Natriumsalz von entsprechender Zusammensetzung durch Neutralisieren der benzolischen Lösung mit alkohol. Natronlauge, Versetzen mit Aceton und Krystallisierenlassen bei 0°.

Die Analyse zweier Natriumsalze aus verschiedenen Operationen ergab z. B.:

Ber. $P_2O_5$	12.79,	N	2.52.
Gef. $P_2O_5$	12.89, 13.57,	N	2.60, 2.40.

Aus diesem „Komplexbörper“ läßt sich das Lecithin nicht direkt durch fraktioniertes Krystallisieren, Fällen oder Herauslösen abscheiden, dagegen leicht nach vorhergehendem Erhitzen der Lösung, wobei sich allerdings eine geringe Zersetzung nicht vermeiden läßt. Zweckmäßig wird gleich die benzolische Lösung des Rohproduktes, nach Abtrennung der ungelösten Cholin-phosphorsäure (s. oben), bei 35–40° mit alkohol. Natronlauge gegen Phenol-phthalein neutralisiert, dann auf 0° abgekühlt, wobei schon der größte Teil des „Komplexbörpers“ auskrystallisiert; der Rest scheidet sich aus der auf etwa  $\frac{1}{4}$  ihres ursprünglichen Volumens eingegangenen Mutterlauge bei 0° ab. Die Krystalle schließen viel Benzol ein, ungefähr  $\frac{2}{3}$  der Menge. Man setzt noch ein wenig Benzol zu und erhitzt auf dem Wasserbade am absteigenden Kühler, bis etwa die Hälfte des Lösungsmittels über-

gegangen ist. Nach einigem Abkühlen gibt man die 3-fache Menge absoluten, auf 40° erwärmten Alkohol zu, wodurch die Zersetzungs-Produkte: Natriumphosphat und distearin-phosphorsaures Natrium, ausgefällt werden, läßt einige Zeit bei 40° absitzen und filtriert. Aus der klaren Lösung krystallisiert bei 0° der größte Teil des Lecithins aus. Um auch den kleinen Rest zu isolieren, wird die (infolge einer geringen Zersetzung schwach sauer reagierende) Mutterlauge wieder neutralisiert, das ausfallende Natriumphosphat abfiltriert und die Lösung fast vollständig eingeeengt; aus dem Rückstand von cholin-phosphorsaurem Natrium und Lecithin wird dieses mit Benzol extrahiert. — Beim Verarbeiten größerer Ansätze führten wir die Trennung auf einfachere Weise in Petroläther (Sdp. 100°) aus, erhielten aber weniger reine Produkte.

Das rohe Lecithin wird aus Alkohol bei -20°, aus Benzol und Benzol-Aceton umkrystallisiert. Die Ausbeute an fast analysenreiner, nur mehr schwach sauer reagierender Substanz beträgt 60-70% d. Th. Zur Entsäuerung löst man 1 Tl. in einem Gemisch von 1 Tl. Benzol und 2 Tln. Alkohol, neutralisiert bei 40-50° mit etwa halbnormaler Barytlösung, filtriert von den sich abscheidenden Bariumsalzen, läßt die Lösung bei -20° krystallisieren und löst nötigenfalls nochmals aus Alkohol, Benzol oder Benzol-Aceton um. Die so erhaltenen Präparate sind absolut neutral und auch sonst vollkommen rein.

A. 0.2032 g Sbst.: 0.4954 g CO<sub>2</sub>, 0.2021 g H<sub>2</sub>O. — 0.1680 g Sbst.: 0.0238 g Mg<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. — 0.2920 g Sbst. (nach Kjeldahl): 3.55 ccm n/10-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 4.97 mg N. — 1.0200 g Sbst.: 0.7302 g Stearinsäure.

B. 0.1858 g Sbst.: 0.4529 g CO<sub>2</sub>, 0.1886 g H<sub>2</sub>O. — 0.1782 g Sbst.: 0.0251 g Mg<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. — 0.3060 g Sbst.: 3.80 ccm n/10-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 5.32 mg N.

C. 0.1983 g Sbst.: 0.4829 g CO<sub>2</sub>, 0.1979 g H<sub>2</sub>O. — 0.2042 g Sbst.: 0.0291 g Mg<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. — 0.5082 g Sbst.: 6.46 ccm n/10-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 9.05 mg N.

D. 0.1993 g Sbst.: 0.4899 g CO<sub>2</sub>, 0.2001 g H<sub>2</sub>O. — 0.1918 g Sbst.: 0.0274 g Mg<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. — 0.3900 g Sbst.: 4.71 ccm n/10-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 6.60 mg N.

C<sub>44</sub>H<sub>88</sub>O<sub>8</sub>PN (789.75). Ber. C 66.86, H 11.23, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 9.00, N 1.77, C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub> 71.96.

Gef. (A) „ 66.51, „ 11.13, „ 9.04, „ 1.70, „ 71.59.

(B) „ 66.50, „ 11.36, „ 9.00, „ 1.73.

(C) „ 66.46, „ 11.17, „ 9.08, „ 1.79.

(D) „ 67.04, „ 11.24, „ 9.11, „ 1.69.

Die Präparate A, B und C wurden vor der Analyse nur im Vakuum-Exsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet, was, wie die zu niedrigen C-Werte zeigen, bei der außerordentlichen Hygroskopizität des Lecithins nicht genügt. Das Präparat D trockneten wir im Hochvakuum bei 60° über Phosphorpentoxyd, vielleicht ein wenig zu scharf. Jedenfalls zeigen die Analysen eindeutig, daß dem synthetischen Lecithin die „anhydriche“ Endosalz-Formel zukommt und nicht die „Hydrat-Formel“, für die sich folgende Werte berechnen:

C<sub>44</sub>H<sub>90</sub>O<sub>9</sub>PN (807.77). Ber. C 65.37, H 11.23, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 8.79, N 1.73.

Die Verbindung krystallisiert aus absol. Alkohol in Blättchen, aus verd. Alkohol, Methyl- und Propylalkohol in manchmal zu Büscheln vereinigten Nadeln. Beim Erhitzen im evakuierten Capillarröhrchen sintert sie bei 80.2-80.5° (korr.) zu einzelnen durchscheinenden, hochviskosen Tröpfchen, die bei 187° plötzlich dünnflüssig werden und sich unter Meniscusbildung vereinigen. Hält man länger bei 187° oder erhitzt kurz über 190°, so trübt sich die Schmelze infolge Zersetzung. Frisch dargestellte Präparate sind geruch- und geschmacklos, sehr alte zeigen schwachen Geruch nach

Trimethylamin und reagieren sauer. Zusatz von Fett scheint die Beständigkeit zu erhöhen.

Verhalten gegen Wasser: Das synthetische Lecithin ist sehr hygroskopisch, und zwar hängt die Wasser-Aufnahme wesentlich von der Temperatur und dem Druck ab. Man erhält es nur im Vakuum über Phosphor-pentoxyd wasserfrei. An feuchter Luft nimmt es bei 20° schon in 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stdn. 1 Mol. Wasser auf, gibt dasselbe aber im Hochvakuum im gleichen Zeitraum wieder ab.

Beispiel: 2.4418 g trockne Sbst.: Zunahme 0.0562 g 2.3%. — 1.1278 g feuchte Sbst.: Abnahme = 0.0259 g = 2.3%. — Für 1 H<sub>2</sub>O berechnet 2.28%.

Das beweist noch nicht, daß das Wasser konstitutionell in der Weise gebunden ist, daß seine Abgabe und Aufnahme einem Übergang der „Hydrat-Form“ des Lecithins in die anhydrische Form und umgekehrt entspricht. Zwischen der Bindefestigkeit des ersten Mol. Wasser, das aufgenommen wird, und der folgenden konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Der Wassergehalt offen aufbewahrter Lecithin-Präparate ist je nach der Temperatur und damit auch je nach der Tageszeit verschieden. Zum Beispiel stieg der Wassergehalt eines an mit Feuchtigkeit gesättigter Luft aufbewahrten Präparates über Nacht (Temperatur ca. 10—15°) regelmäßig bis rund 16% (15.96 bzw. 16.22 bzw. 16.28) und sank dann über Tag (ca. 20—25°) wieder auf rund 12—13%. Konstanter Wassergehalt bei 15°, 739 mm: 14.73%, entsprechend 6.5 Mol. H<sub>2</sub>O.

Direkter Zusatz von kaltem Wasser bewirkt langsame, von viel warmem Wasser schnelle Quellung, dann Lösung<sup>15)</sup>; nach Zusatz von Säure tritt Ausflockung, später Zersetzung ein.

Löslichkeit in organischen Solvenzien: In aromatischen, hydroaromatischen und hochsiedenden Paraffin-Kohlenwasserstoffen, Amylalkohol, Äthyl- und Amylacetat, Schwefelkohlenstoff, Pyridin, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Dichlorhydrin bei Raum-Temperatur gut, in der Wärme sehr gut löslich. In Methyl-, Äthyl- und Propylalkohol, Äthylenchlorid, Glykol-chlorhydrin und Eisessig in der Wärme leicht, bei Raum-Temperatur schwer löslich. In Glycerin löslich, in Äther, Petroläther (Siedegrenze 60—70°) und Aceton selbst in der Wärme sehr schwer, bei Raum-Temperatur fast unlöslich. Für das Umkrystallisieren kommen besonders folgende Löslichkeiten in Betracht:

100 ccm absol. Alkohol lösen bei —20°: 0.33 g. — 100 ccm 80-vol.-proz. Alkohol lösen bei —20°: 0.55 g. — 100 ccm Benzin (Sdp. 100°) lösen bei —15°: 0.14 g. — 100 ccm Benzol lösen bei 0°: 0.06 g. — 100 ccm Essigester lösen bei +5°: 0.03 g. 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff lösen bei +15°: 1.58 g. — 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff lösen bei —20°: 0.20 g.

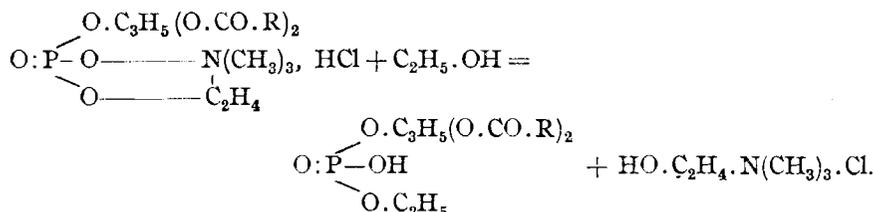
Für die Isolierung von Lecithin aus Fetten ist erwähnenswert, daß vegetabilische Öle (übrigens auch Vaselineöl), wie zu erwarten war, lösen und auch als Lösungsvermittler wirken, so daß z. B. Aceton aus Lösungen um so weniger Lecithin fällt, je mehr Öl zugegen ist.

Aus der Benzol-Lösung von je 1 g Lecithin oder Lecithin-Sesamöl-Gemisch fällten 5 ccm Aceton nach Abkühlen auf 0° folgende Mengen:

<sup>15)</sup> Auf die kolloidchemischen Eigenschaften des Lecithins werden wir gelegentlich noch zurückkommen.

1.00 g Lecithin	+ 0.00 g Öl:	0.82 g Lecithin	= 82 %.
0.75 „ „	+ 0.25 „ „	0.58 „ „	= 77 %.
0.50 „ „	+ 0.50 „ „	0.38 „ „	= 76 %.
0.25 „ „	+ 0.75 „ „	0.12 „ „	= 48 %.
0.05 „ „	+ 0.95 „ „	0.02 „ „	= 40 %.

Verhalten gegen Chlorwasserstoff: In Wasser gelöstes Lecithin ist gegen Salzsäure nur wenig beständig, es wird bald in Distearin-phosphorsäure und Cholinchlorid gespalten. Ebenso wirkt alkohol. Salzsäure auf die in absol. Alkohol, Chloroform-Alkohol oder Benzol-Alkohol gelöste Substanz bei gewöhnlicher oder mäßig erhöhter Temperatur schon bei kurzem Stehen zersetzend. Es tritt wohl primär Salzbildung ein, dann aber schnell Umesterung (Äthanolyse), und zwar erfolgt zunächst offenbar Austausch des Cholin-Restes gegen Äthyl im Sinne der Gleichung:



Weiterhin kann natürlich auch die Diglycerid-Komponente einerseits abgespalten, andererseits vollständig zerlegt werden, so daß sich schließlich ein kompliziertes Gemisch von Spaltungsprodukten ergibt. Wird weniger als die berechnete Menge Chlorwasserstoff angewendet, so wird auch nur aus einem entsprechenden Bruchteil das Cholin als Hydrochlorid abgespalten. Reines natürliches Lecithin zeigte bei Vergleichsversuchen gleiches Verhalten. Es gelang uns bisher auch nicht, aus dem Cadmiumchlorid-Doppelsalz nach den Angaben von Thudichum<sup>16)</sup>, durch Zerlegen der in heißem Alkohol suspendierten Verbindung mit Schwefelwasserstoff ein reines Hydrochlorid zu erhalten. Wir bleiben weiter mit der Nachprüfung dieser und anderer einschlägiger Angaben beschäftigt. Jedenfalls können wir aber schon jetzt sagen, daß manche Versuchsfehler und Fehlschlüsse, die bei älteren Untersuchungen über Lecithine unterliefen, darauf zurückzuführen sind, daß man nicht voraussah bzw. nicht beobachtete, wie leicht die Verbindungen umgeestert werden.

Verhalten gegen Platin-chlorwasserstoffsäure: Versetzt man die alkohol. Lösung der Substanz mit alkohol. Platin-chlorwasserstoffsäure, so fällt ein Gemisch von Lecithin- und Cholin-chloroplatinat, das man mittels Wassers oder Chloroforms in seine Bestandteile zerlegen kann. Eine benzolische Lecithin-Lösung gibt mit ätherisch-alkoholischer Lösung von Platin-chlorwasserstoffsäure zunächst keine Fällung, beim längeren Stehen erfolgt aber teilweise Zersetzung des gelösten Lecithin-Salzes, und der Rest scheidet sich zusammen mit dem Cholin-Salz ab.

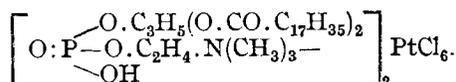
Dagegen erhält man unter den folgenden Bedingungen das Lecithin-Salz direkt rein: Die Lösung von 0.4 g Substanz in 1 ccm Chloroform wird mit ungefähr 15 ccm absol. Alkohol verdünnt, schwach erwärmt und mit einer Lösung von 0.30 g  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 + 6\text{H}_2\text{O}$  und 0.018 g HCl in 3 ccm absol.

<sup>16)</sup> Die chemische Konstitution des Gehirns usw., Tübingen 1901, S. 119.

Alkohol versetzt. Der flockige Niederschlag wird sofort abgesaugt, mit viel Alkohol gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Das in einer Ausbeute von 0.34 g erhaltene, gelbe, mikrokrystallinische Pulver sintert bei 82–83° und zersetzt sich unter Schmelzen bei 162°. Vor dem scharfen Trocknen ist es in Chloroform klar löslich, nachher bleiben geringe Spuren ungelöst.

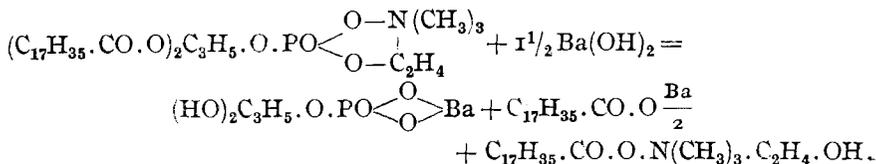
0.1093 g Sbst.: 0.0108 g Pt. — 0.1390 g Sbst.: 15.3 mg  $Mg_2P_2O_7$  = 9.76 mg  $P_2O_5$ .  
 $C_{88}H_{178}O_{16}P_2N_2PtCl_6$ . Ber. Pt 9.82,  $P_2O_5$  7.14. Gef. Pt 9.89,  $P_2O_5$  7.02.

Die Verbindung ist demnach ohne Zweifel das neutrale Chloroplatinat des Endosalzes vom  $\alpha, \beta$ -Di-stearoyl-glycerin- $\alpha'$ -[phosphorsäure-cholinester]:



Das distearin-phosphorsaure Cholin gibt, wie in der voranstehenden Mitteilung beschrieben, unter genau gleichen Bedingungen fast quantitativ Cholin-chloroplatinat.

Spaltung mit Bariumhydroxyd: Im einfachsten Falle ginge die Reaktion unter Bildung von 1 Mol glycerin-phosphorsaurem Barium,  $1/2$  Mol Bariumstearat und 1 Mol Cholin-stearat nach der Gleichung:



Die Reaktion verläuft aber nicht ganz glatt; selbst bei Verwendung eines Basen-Überschusses kann ein Teil der Distearin-Komponente der Spaltung entgehen, während dann andererseits natürlich auch schon ein wenig Glycerin-phosphorsäure unter Abscheidung von Bariumphosphat gespalten wird. Wir hielten uns im wesentlichen an eine Vorschrift von Willstätter und Lüdecke<sup>17)</sup>, versuchten aber, das Cholin statt als Pikrat direkt als Stearat zu fassen.

Zur siedenden Lösung von 3.59 g Bariumhydroxyd ( $2 \cdot 1/100$  Mole) in etwa 250 ccm 80-vol.-proz. Alkohol wurde unter tüchtigem Schütteln die heiße Lösung von 7.90 g Lecithin ( $1/100$  Mol) in 150 ccm Alkohol gleicher Stärke gefügt, der Niederschlag nach 10 Min. langem Absitzen bei 70–75° abgesaugt, gewaschen und getrocknet (A), das Filtrat erst auf –20° abgekühlt und die kleinen Mengen abgeschiedener Krystalle mit dem Niederschlag vereinigt, die Lösung in einem starken Kohlendioxyd-Strom unter Evakuieren eingedampft, wobei 5.26 g Rückstand (B) blieb. Der Rückstand enthielt 3.78 g Cholin-stearat, dessen Hauptmenge beim Abkühlen seiner alkohol. Lösung auf –20° in großen, durchscheinenden, zerfließlichen Krystallblättern isoliert werden konnte. Der Rest war Distearin, ein wenig Monostearin und Glycerin. Aus dem Niederschlag (A) im Gewicht von 6.69 g konnten durch wiederholtes Ausziehen mit kaltem Wasser, Sättigen der so erhaltenen Lösung mit Kohlendioxyd, wobei sich ein wenig Barium-

<sup>17)</sup> a. a. O. Ausführlicher bei Lüdecke, Zur Kenntnis der Glycerin-phosphorsäure und des Lecithins, Inaug.-Dissert., München 1905, S. 29.

carbonat abschied, darauf Einengen und Fällern mit viel Alkohol, 1.45 g glycerin-phosphorsaures Barium abgeschieden werden, identisch mit der von Willstätter und Lüdecke isolierten Verbindung  $(HO)_2C_3H_5 \cdot O \cdot PO[O_2]Ba + \frac{1}{2}H_2O$ .

0.3688 g Sbst.: 0.2710 g  $BaSO_4$ . —  $C_3H_7O_6PBa + \frac{1}{2}H_2O$ . Ber. Ba 43.42. Gef. Ba 43.23.

Der nach dem Ausziehen mit Wasser verbleibende Rest des Niederschlages im Gewicht von 4.03 g bestand aus den Bariumsalzen der Stearinsäure, Distearin-phosphorsäure, Glycerin-phosphorsäure und Phosphorsäure. Nach der quantitativen Bestimmung der Stearinsäure und des Distearins könnte er 41.7% Bariumstearat und 5.1% distearin-phosphorsaures Barium enthalten haben; die andere Hälfte bestand dann aus Bariumphosphat und glycerin-phosphorsaurem Barium. Da aber die letztere Verbindung wasserlöslich ist, halten wir es für möglich, daß nicht nur die einfachen Bariumsalze der vier genannten Säuren vorlagen, sondern auch zweisäurige Salze des Bariums entstanden waren.

Von den nach der oben formulierten Hauptreaktion zu erwartenden Produkten isolierten wir das Cholin-stearat in einer Ausbeute von 98% d. Th., das glycerin-phosphorsaure Barium nur zu rund 50%. Auch die Ausbeute an Bariumstearat war höchstens die Hälfte der berechneten. Da aber von den anderen Spaltungsprodukten: Distearin, Monostearin bzw. deren Phosphorsäure-estern und Glycerin, nur geringe Mengen entstanden, verlief die Spaltung doch größtenteils wie oben formuliert.

## 216. L. Schmid und B. Bangler: Über Kondensationsprodukte des $\alpha$ -Amino-pyridins mit fettaromatischen Ketonen. (II. Mitteilung.)

[Aus d. II. Chem. Universitäts-Laborat. Wien.]

(Eingegangen am 7. Mai 1926.)

In dieser Zeitschrift<sup>1)</sup> wurde die Darstellung von einem Dypnon- $\alpha$ -Amino-pyridin-Kondensationsprodukt beschrieben. Als Grundlage für diese Formulierung wurden die Analysen-Ergebnisse jenes Produktes, sowie seiner Derivate angenommen. Um einen weiteren Beweis für diese Formel zu erbringen, versuchten wir, durch Einwirkung von Salzsäure das Produkt wieder in  $\alpha$ -Amino-pyridin und Dypnon zu spalten. Sonderbarerweise blieb die kochende Säure ohne Einwirkung, und es gelang erst beim Erhitzen im Bombenrohr eine Einwirkung zu erzwingen. Unter diesen Bedingungen war nach einigen Stunden vollständige Umsetzung herbeigeführt. Der Reaktionsverlauf war aber in ganz anderer Richtung vor sich gegangen als nach den Erfahrungen, die man beim Dypnon-anil gemacht hatte, zu erwarten gewesen wäre; denn bei diesem Anil war nach der Salzsäure-Behandlung der Nachweis der Bruchstücke Dypnon und Anilin-Chlorhydrat gelungen. In unserem Falle jedoch lag eine Base vom Schmp. 135.5° vor, die sich vom ursprünglichen Produkt um  $C_8H_8$  unterschied. Betrachtet man nun Formel I, so könnte man zur Erklärung dieser Reaktion, Spaltung an der Doppelbindung 1 oder 2 heranziehen.

Fall 1, nämlich, daß sich unter dem HCl-Einfluß intermediär Dypnon und Amino-pyridin-Chlorhydrat gebildet hätten, war deswegen auszuschließen,

<sup>1)</sup> B. 58, 1971 [1925].