

4.400 mg Sbst.: 15.125 mg CO₂, 2.14 mg H₂O. — 4.609 mg Sbst.: 15.865 mg CO₂, 2.24 mg H₂O.

Gef. C 93.78, 93.88, H 5.45, 5.44.

Nach dem Ergebnis der Analyse scheint der bei 324—325⁰ schmelzende Kohlenwasserstoff kein Reduktionsprodukt des bei 290—305⁰ schmelzenden zu sein. Es handelt sich offenbar um einen Reinigungsprozeß, bei dem die tiefgelb gefärbte Verunreinigung verschwindet und der Schmelzpunkt beträchtlich steigt.

23. Ad. Grün und R. Limpächer: *Synthese der Lecithine.* (2. Mitteilung¹.)

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

(Eingegangen am 29. November 1926.)

Das erste synthetische Lecithin erhielten wir durch ein Verfahren, im wesentlichen gekennzeichnet durch die aufeinanderfolgende Einwirkung von Phosphorpentoxyd und Cholin-Bicarbonat auf α, β -Distearin und die Zerlegung des intermediär gebildeten cholin-phosphorsauren Distearin-cholin-phosphorsäure-esters. Wie nicht anders zu erwarten, bewährte sich die Methode ebensogut bei ihrer Anwendung auf α, α' -Distearin (oder α, γ -Distearin). Die Umsetzung desselben verlief nicht weniger glatt als die des unsymmetrischen Diglycerids, dementsprechend waren auch die Ausbeuten gleich hoch. Selbstverständlich hatten wir auch eine weitgehende Übereinstimmung der Eigenschaften beider Lecithin-Präparate erwartet. Trotzdem überraschte es uns selbst, in den Schmelzpunkten und in den Löslichkeits-Verhältnissen praktisch kaum Unterschiede zu finden, während die Schmelzpunkts-Differenz bei den als Ausgangsprodukte verwendeten Diglyceriden rund 10⁰ beträgt (α, β -Distearin 69⁰, α, α' -Distearin 79⁰), und die Löslichkeit der unsymmetrischen Verbindung in Alkohol etwa 5-mal, in Äther etwa 7-mal größer ist, als die der symmetrischen.

Es drängt sich selbstverständlich die Frage auf, ob nicht die aus symmetrischem und aus unsymmetrischem Distearin synthetisierten Lecithine infolge Umlagerung bei der Darstellung identisch sind. Die Möglichkeit ist gegeben. Wir haben ja kürzlich mitgeteilt, daß sich die strukturisomeren Diglyceride durch langes Erwärmen ihrer Schmelzen oder Erhitzen ihrer Lösungen bis zur Erreichung eines Gleichgewichts-Zustandes ineinander umlagern können²). Um schon durch bloßes Erhitzen der Schmelzen eine merkliche Umlagerung herbeizuführen, müßte es allerdings viel länger dauern, als bei der sehr rasch verlaufenden Umsetzung des Distearins der Fall ist, andererseits läßt sich aber eine etwaige Beförderung der Umlagerung durch die anderen Komponenten der Reaktion bzw. durch die jede Umsetzung bedingende Lockerung des Molekül-Verbandes kaum abschätzen. Ferner konnte auch bei dem zum Reinigen des Produktes nötigen Erwärmen in Petroläther eine teilweise Umlagerung erfolgen, obwohl dieses Lösungsmittel notorisch am harmlosesten ist. Es scheint demnach nicht ganz ausgeschlossen, daß wir

¹) I. Mitteilung: B. 59, 1350 [1926].

²) Bericht über die 89. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Ztschr. angew. Chem. 40, 1194 [1926].

in beiden Fällen dasselbe Produkt erhielten, das (stabilere) symmetrische Lecithin oder ein — vielleicht äquimolekulares — Gemisch der beiden Isomeren.

Dagegen ist aber doch auch Folgendes in Betracht zu ziehen: Es schien möglich, daß Lecithin aus α,α' -Distearin sich von dem aus α,β -Distearin nach Schmelzpunkt und Löslichkeit im gleichen Maße unterscheidet, wie die beiden Glyceride selbst, es ist aber durchaus nicht nötig. Die Unterschiede der Schmelzpunkte und der Löslichkeiten dieser beiden Isomeren sind nämlich verhältnismäßig sehr groß, größer als bei anderen Paaren isomerer Glyceride; oft differieren die Schmelzpunkte der Isomeren nur um wenige Grade, in manchen Fällen sind sie sogar praktisch gleich, und auch Mischproben der Isomeren zeigen dann nur ganz geringe Depression³⁾. Anzeichen sprechen auch dafür, daß das für die erste Lecithin-Synthese verwendete, von uns zuerst rein erhaltene Distearin vom Schmp. 69⁰ eine niedriger schmelzende, leichter lösliche Form dieser Verbindung ist oder das Gemisch einer noch niedriger schmelzenden mit einer höher schmelzenden Form. (Es ist bekanntlich längst erwiesen, daß ein Glycerid in zwei Modifikationen bestehen kann, die — von etwaiger Koordinations-Isomerie abgesehen — struktur-identisch, aber nach Schmelzpunkt, Löslichkeit und Beständigkeit verschieden sind⁴⁾.)

Man darf somit auch in Erwägung ziehen, daß bei der Umsetzung des α,β -Distearins zwar eine Umlagerung erfolgt, aber nicht in die strukturisomere Verbindung, sondern nur in die höher schmelzende Modifikation, so daß auch das dargestellte Lecithin einen entsprechend höheren Schmelzpunkt zeigen muß, der von dem des Isomeren kaum merklich verschieden sein kann.

Eine sichere Entscheidung der Frage, ob bei der Lecithin-Darstellung eine Umlagerung erfolgt und welcher Art dieselbe ist, können erst die Versuche zur Spaltung der synthetischen Lecithine in die optischen Antipoden bringen. Sollte sich dabei ergeben, daß das Lecithin aus α,β -Distearin nicht vollkommen spaltbar ist, daß also bei der Synthese oder — was beinahe wahrscheinlicher ist — bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes eine teilweise Umlagerung in die symmetrische Verbindung erfolgt, so sollte man auch prüfen, ob nicht auch bei der Isolierung und Reinigung der Lecithine aus Naturprodukten eine solche Umlagerung eintritt. Es ist ja nicht undenkbar, daß die nach Angabe einiger Autoren in Lecithin-Gemischen aus verschiedenen Organen enthaltenen „ β -Lecithine“, d. h. die Derivate der Glycerin- β -phosphorsäure, erst während der (mitunter nicht sehr schonenden) Aufarbeitungs-Operationen aus den „ α -Lecithinen“ entstehen.

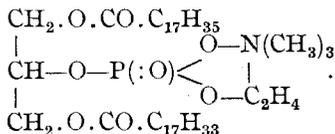
Es bedarf kaum einer Erwähnung, daß die Verbindung aus α,α' -Distearin, das Endosalz des α,α' -Distearoyl-glycerin- β -[phosphorsäures-cholinesters], alle physikalischen und chemischen Eigenschaften eines absolut reinen Lecithins aufweist, wie die vollkommene Neutralität der Lösung, ihr Verhalten gegen Platinchlorid u. dergl., die Fähigkeit, in Wasser zu quellen und sich dann klar zu lösen usw. Wie zu erwarten, stimmen die Analysen auf die „anhydrische“ Formel.

³⁾ Grün und Wohl, Synthesen dreisäuriger Triglyceride. Unveröffentlichte Untersuchung.

⁴⁾ Kast, Ztschr. Schieß- u. Sprengstoffwesen **1**, 252 [1906]; Grün und Schacht, B. **40**, 1778 [1907]; Grün, B. **45**, 3691 [1912].

Beschreibung der Versuche.

Endosalz des α, α' -Distearoyl-glycerin- β -[phosphorsäurecholin-esters],



Je 18.74 g ($\frac{3}{100}$ Mol.) α, α' -Distearin werden etwa 3° über den Schmelzpunkt erhitzt, zwecks Entfernung der eingeschlossenen Luft evakuiert und mit 4.26 g ($\frac{3}{100}$ Mol.) Phosphorpentoxyd verrührt. Nach 4 Min. werden 9.91 g ($\frac{6}{100}$ Mol.) Cholin-Bicarbonat eingerührt. Das Reaktionsgemisch wird nach 4 Min., während welcher Zeit man erst energisch rührt, dann durchknetet, im Vakuum erkalten gelassen, gepulvert, mit 90 ccm heißem Petroläther (Sdp. 90–100°) aufgenommen, von ungelöstem freien Cholin-phosphorsäure-ester dekantiert und mit alkohol. Natronlauge gegen Phenolphthalein neutralisiert. Nach 1-stdg. Kochen der Lösung gießt man sie vom abgeschiedenen Natriumsalz des Cholin-phosphorsäure-esters ab, versetzt wegen der Trübung mit Carbovent, kocht auf, filtriert und kühlt das Filtrat auf –20° ab. Die abgeschiedenen Krystalle werden aus Benzol umkrystallisiert. Das so isolierte Lecithin reagiert noch schwach sauer. Es wird in benzolisch-alkoholischer Lösung mittels Bariumhydroxyds entsäuert und hierauf nochmals aus Benzol krystallisiert. Ausbeute: 15.1 g = 64% der Theorie.

0.1746 g Sbst.: 0.4297 g CO₂, 0.1763 g H₂O. — 0.2220 g Sbst. verbrauchen 2.57 ccm n_{10}^20 -H₂SO₄ = 0.00360 g N. — 0.2113 g Sbst. verbrauchen 0.0303 g Mg₂P₂O₇.

C₄₄H₈₈O₈PN (789.97). Ber. C 66.86, H 11.23, N 1.77, P₂O₅ 9.00.

Gef. „ 67.12, „ 11.30, „ 1.62, „ 9.15.

Die Verbindung bildet Büschel von mattweißen Nadeln oder Blättchen, ohne Geruch oder Geschmack; sie ist eminent hygroscopisch, quillt unter Wasser erst stark auf und geht dann klar in Lösung. Sie löst sich auch in den meisten organischen Solvenzien leicht, nur nicht in Äther, niedriger siedenden Petroläther-Fractionen und am wenigsten in Aceton. Beim raschen Erhitzen in der evakuierten Capillare tritt bei 84° Sinterung ein; aber erst bei 195° erfolgt Meniscus-Bildung und bei etwa 198° Zersetzung, die sich durch eine Trübung der Schmelze bemerkbar macht.

Obwohl wir über eine größere Zahl analysen-reiner Lecithin-Präparate aus α, β -Distearin verfügten, stellten wir zum Zweck eines sorgfältigen Vergleiches nochmals absolut reines α, β -Distearin dar und führten die Umsetzung mit Phosphorpentoxyd und Cholin-Bicarbonat aus. Das Reaktionsprodukt wurde wiederholt möglichst schonend aus Benzol, Benzol-Aceton, Alkohol, dann wieder aus Benzol und Benzol-Aceton umkrystallisiert und alle Fractionen analysiert, um festzustellen, ob nicht etwa zwei Lecithine vorlagen, ein schwerer lösliches, höher schmelzendes und ein leichter lösliches, niedriger schmelzendes Isomeres. Eine solche Verbindung war aber nicht vorhanden.

Die erste Fraktion erwies sich nach Reaktionen und Analyse als reines Lecithin. 0.4361 g Sbst.: 5.34 ccm $n/_{10}$ -H₂SO₄ (nach Kjeldahl) = 7.48 mg N. — 0.4242 g Sbst.: 0.0581 g Mg₂P₂O₇.

Ber. N 1.77, P₂O₅ 9.00. Gef. N 1.72, P₂O₅ 8.74.

Die Analyse der zweiten Fraktion ergab: 0.4280 g Sbst.: 5.00 ccm $n/_{10}$ -H₂SO₄ = 7.01 mg N. — 0.4088 g Sbst.: 0.0545 mg Mg₂P₂O₇.

Gef. N 1.64, P₂O₅ 8.51.

Obwohl diese Lecithin-Fraktion, nach der Analyse zu schließen, weniger rein war, zeigte sich bei den Schmelzpunkts-Bestimmungen praktisch kein Unterschied:

	1. Fraktion	2. Fraktion
Beginn des Sinterns	84°	84° (unkorr.)
Meniscus-Bildung	199°	200°
Zersetzung (Trübung)	202°	204°

(Bei diesen Bestimmungen wurde sehr rasch erhitzt. Beim langsamen Erhitzen sind alle Sinterungs- und Schmelzpunkte um einige Grade niedriger; siehe erste Mitteilung, a. a. O.)

Daß die Schmelzpunkte zweier Fraktionen von anscheinend verschiedenem Reinheitsgrad so gut übereinstimmen, zeigt, daß der Schmelzpunkt wenig empfindlich und die Übereinstimmung mit dem Schmelzpunkt des Lecithins aus α, α' -Distearin vielleicht belanglos ist. Bei einer Mischprobe aus beiden Lecithinen fanden wir: Sintern bei 83° (unkorr.), Meniscus-Bildung bei 196° und Zersetzung bei 200°.

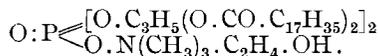
Aus den Mutterlaugen der beiden Lecithin-Fractionen erhielten wir durch Einengen und häufiges Umkrystallisieren des Rückstandes zwei verhältnismäßig leicht lösliche, neutral reagierende Fraktionen mit den ziemlich konstanten Schmelzpunkten I: 77° (Meniscus-Bildung bei 166°), II: 82° (Meniscus-Bildung bei 167°).

Diese Substanzen enthalten aber viel weniger Stickstoff als Lecithin.

0.2004 g Sbst. I: 1.85 ccm $n/_{10}$ -H₂SO₄ = 2.59 mg N. — 0.2394 g Sbst. II: 2.22 ccm $n/_{10}$ -H₂SO₄ = 3.11 mg N.

Gef. N I: 1.29, II: 1.30.

Die Stickstoff-Gehalte der beiden Fraktionen stimmen so gut überein, daß man versucht ist, auf das Vorliegen eines einheitlichen Nebenproduktes zu schließen. Der spontanen Umwandlung des primären Distearin-phosphorsäure-esters in sekundären Ester und freie Phosphorsäure entspräche eine Zersetzung des Lecithins in Cholin-phosphorsäure und das Cholin-Salz des sekundären Distearin-phosphorsäure-esters:



Diese Verbindung enthält aber nur rund 1% Stickstoff. Es wäre immerhin möglich, daß ein äquimolekulares Gemisch dieser Verbindung mit Lecithin vorliegt, dessen Stickstoff-Gehalt sich zu 1.27% berechnet, mit dem also die gefundenen Werte auf das genaueste übereinstimmen würden.

Hrn. Walter Czerny, der sämtliche Versuche mehrfach wiederholte und viele Analysen ausführte, danken wir auch an dieser Stelle für seine vorzügliche Hilfeleistung.