

Reaktion beendet, und über dem Quecksilber stand eine klare, hellgelbe Lösung, aus der beim Abkühlen hell grünlichgelbe Nadeln vom Schmp. 226° auskristallisierten, die nach mehrfachem Umkristallisieren aus wenig Methylalkohol oder wenig Benzol den Schmp. 228° zeigten. Die Lösung von XI in verd. Salzsäure war intensiv gelb gefärbt; es konnte daraus durch Ammoniak wieder abgeschieden werden. Auch die aus den methylalkohol. Mutterlaugen durch Wasser-Zusatz ausgeschiedenen Anteile waren identisch mit den Kry stallen. Im ganzen wurden etwa 0.15 g erhalten.

4.930 mg Sbst.: 12.360 mg CO₂, 1.880 mg H₂O. -- 3.315 mg Sbst.: 0.324 ccm N (22°, 757 mm).

(XI) C₁₄H₁₀N₂F₂ (244). Ber. C 68.9, H 4.1, N 11.5.
(Diamin) C₁₄H₁₄N₂F₂ (248). Ber. C 67.8, H 5.6, N 11.3.
Gef. ., 68.4, ., 4.3, ., 11.3.

Beim Versuch, 4,4'-Difluor-2,3'-dinitro-diphenyl²¹⁾ in gleicher Weise zu reduzieren, färbte sich die methylalkohol. Lösung unter Selbsterwärmung rotbraun bis dunkel, entsprechend dem Verlauf der oben beschriebenen Darstellung von IV.

4-Fluor-3-toluylsäure aus 4,4'-Difluor-3,3'-ditolyl (V): Zu einer Lösung von 2 g V in 35 ccm Eisessig wurden langsam 10 g Chromsäure und etwas Vanadinpentoxyd²²⁾ hinzugefügt; die Mischung wurde 2 Stdn. über freier Flamme unter Rückfluß gekocht. Durch Aufgießen der grünen Oxydations-Lösung auf Eis wurden, neben wenig unverändertem Ausgangsmaterial, 0.35 g 4-Fluor-3-toluylsäure vom Schmp. 164—165° in schmalen, schillernden Schuppen erhalten, die nach 2-maligem Umkristallisieren aus Alkohol den konstanten Schmp. 165° zeigten. Die Ausbeute betrug 25%.

0.1207 g Sbst.: 0.2757 g CO₂, 0.0525 g H₂O.
C₈H₇O₂F (154). Ber. C 62.3, H 4.6. Gef. C 62.3, H 4.9.

Hrn. Prof. Skita danken wir wiederum für Unterstützung der Arbeit durch Institutsmittel. Auch die I.-G. Farbenindustrie A.-G. (Leverkusen) stellte uns bereitwilligst Ausgangsmaterial zur Verfügung, für das ebenfalls hier gedankt sei.

Hannover, Institut für organ. Chemie d. Techn. Hochschule.

147. Erwin Chargaff: Über höhere Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette.

[Aus d. Hygien. Institut d. Universität Berlin.]
(Eingegangen am 30. März 1932.)

Die vorliegende Arbeit nimmt ihren Ausgang von einigen Tatsachen, welche anlässlich der Untersuchung der Fette und fett-ähnlichen Verbindungen gewisser pathogener Bakterien, insbesondere der Tuberkelbakterien, von R. J. Anderson und Mitarbeitern¹⁾ aufgefunden wurden. Diese Bakterien-Lipoide — nur zum geringsten Teil echte Glyceride — sind der Hauptsache nach Ester von höheren Fettsäuren mit Kohlehydraten und hochmolekularen Alkoholen. Als Fettsäuren treten dabei, neben den auch sonst in natürlichen Fetten vorkommenden normalen Säuren, einige bisher noch nicht beobachtete höhermolekulare, gesättigte flüssige Fettsäuren auf,

¹⁾ vergl. die Übersicht bei E. Chargaff, Naturwiss. 19, 202 [1931].

von denen die *Tuberculo-stearinsäure*, $C_{18}H_{36}O_2$, isomer mit der *Stearinsäure*, und die *Phthionsäure*, $C_{26}H_{52}O_2$, isomer mit der *Cerotinsäure*, rein erhalten wurden²⁾. Diese Verbindungen sind in verhältnismäßig großer Menge in den *Tuberkelbakterien* enthalten. So bestehen z. B. ca. 40% des in Aceton löslichen Fettes der *Menschen-Tuberkelbakterien* aus derartigen Substanzen. Bei diesen Säuren handelt es sich offenbar um aliphatische Verbindungen mit verzweigter Kohlenstoffkette. Dafür spricht ihr niedriger Schmelzpunkt und bei dem einen Körper, der *Phthionsäure*, die optische Aktivität.

Im folgenden soll über die Synthese einiger Verbindungen berichtet werden, die der *Phthionsäure* insofern verwandt sind, als auch sie gesättigte Fettsäuren mit 26, in verzweigter Kette angeordneten Kohlenstoffatomen darstellen. Der Aufbau dieser *Hexakosansäuren* wurde vorgenommen, weil auf Grund von Überlegungen, die hier nur kurz geschildert werden sollen, es wünschenswert erschien, als Modelle für die biologische Wirkung der in den *Tuberkelbakterien* enthaltenen Substanzen reine, synthetisch gewonnene Verbindungen zu verwenden.

Die mit organischen Lösungsmitteln extrahierbaren Zellsubstanzen der *Tuberkelbakterien* üben bestimmte biologische Wirkungen aus. Bei der Injektion in die Bauchhöhle von Kaninchen wird typisches *tuberkulöses* Gewebe erzeugt, eine Reaktion, zu der nur die *Lipoidsubstanzen*, nicht aber auch die anderen Aufbaustoffe der *Tuberkelbakterien* befähigt sein sollen³⁾. Von den Spaltprodukten der *Lipoide* hat, was sehr bemerkenswert erscheint, die durch mehrfache Hochvakuum-Destillation ihres *Methyl-esters* gereinigte *Phthionsäure* eine ähnliche Wirkung. — Bei der direkten Einführung des *Phosphatids* der *Tuberkelbakterien* in die Blutbahn tritt ein zweiter Effekt zutage: die *Antigen-Wirkung*. Diese Wirkung besteht darin, daß bei der parenteralen Einführung gewisser ihnen fremder Substanzen (Proteine, vielleicht auch Fette und Kohlehydrate) in Tiere, sich in deren Blut sog. *Antikörper* bilden, Stoffe, die das Bestreben haben, sich mit den eingeführten fremden Substanzen, den *Antigenen*, zu verbinden und sie derartig gleichsam zu inaktivieren.

An chemischen Erklärungs-Versuchen für diese Wirkung bestimmter Substanzen fehlt es nicht⁴⁾. Es wird wohl allgemein angenommen, daß Verbindungen, denen *Antigen-Charakter* zukommt, chemisch andersartig aufgebaut sind, als die in dem betreffenden Organismus vorhandenen Substanzen, daß sie diesem Organismus fremd sind. Wenn man das Kriterium der „*Fremdheit*“ als gegeben annimmt — man spricht je nach dem supponierten Wirkungsbereich von *Art-, Körper-, Organ-Fremdheit* usw. —, kann man zwar eine spezifische Wirkung der Proteine bei der Fülle möglicher *Polypeptid-Bindungen* wohl verstehen, nicht aber eine solche der in der Natur vorkommenden *Lipoide*. Denn die Kombinations-Möglichkeit ist bei *Ester* des *Glycerins* oder der *Glycerin-phosphorsäure* gering⁵⁾.

Die Fette und fett-ähnlichen Verbindungen der *Tuberkelbakterien* enthalten nun in den oben erwähnten Fettsäuren Verbindungen, die sich durch ihre chemische Kon-

²⁾ R. J. Anderson u. E. Chargaff, *Journ. biol. Chem.* **85**, 77 [1929]; *Ztschr. physiol. Chem.* **191**, 157 [1930].

³⁾ C. A. Doan, F. R. Sabin u. C. E. Forkner, *Journ. experim. Med.* **52**, Suppl. 3, 3 [1930].

⁴⁾ vergl. H. G. Wells, *Die chemischen Anschauungen über Immunitätsvorgänge*, S. 41ff., Jena 1927.

⁵⁾ Eine größere Variations-Möglichkeit ergibt sich allerdings, wenn man *Zucker-Fette* betrachtet, Ester von Fettsäuren mit Kohlehydraten, da hier die große Zahl von isomeren Zuckern zur Erklärung herangezogen werden könnte. Nur sind derartige Verbindungen in der Natur selten beobachtet worden.

stitution von den üblichen Bausteinen natürlicher Fette unterscheiden. In diesem Falle also beruht die „Fremdheit“ nicht nur auf einer bloß veränderten Kombination überall vorkommender Stoffe, sondern auf einem Gehalt an strukturell abweichenden Substanzen. Man könnte diese Erscheinung als Struktur-Fremdheit bezeichnen und die Vermutung aussprechen, daß auch in anderen Fällen die „Fremdheit“ von Lipoiden durch einen Gehalt an struktur-fremden Bausteinen bedingt ist, was bei der großen Zahl möglicher, ketten-isomerer, höherer Fettsäuren durchaus denkbar ist.

Um nun Modellsubstanzen für die Phthionsäure zugänglich zu machen, wurde eine Reihe ketten-isomerer Hexakosansäuren hergestellt, und zwar die vollständige Reihe derjenigen Hexakosansäuren, die eine Seitenkette mit einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen enthalten. Es wurden dargestellt: die α -Äthyl-tetrakosansäure, α -Butyl-dokosansäure, α -Hexyl-eikosansäure, α -Octyl-oktadekansäure⁶⁾, α -Decyl-hexadekansäure und α -Dodecyl-tetradekansäure. Als Vertreter der Fettsäuren mit 18 Kohlenstoffatomen, zu denen die Tuberculo-stearinsäure gehört, wurde die α -Äthyl-hexadekansäure hergestellt⁷⁾.

Die Untersuchung dieser Verbindungen bietet nicht nur in einer Hinsicht Interesse. Von biologischer Bedeutung ist die Erforschung der Wirkung, die derartige Fettsäuren frei oder in Veresterung auf das Gewebe ausüben, weil sich so vielleicht ein Hinweis auf den Mechanismus der Entstehung tuberkulösen Gewebes ergeben könnte. Ferner kann durch Untersuchung von Glyceriden oder Phosphatiden derartiger Säuren in bezug auf ihre Fähigkeit, Antikörper zu bilden, die Richtigkeit des früher formulierten Begriffs der „Struktur-Fremdheit“ als eines für die immunisierende Wirkung wesentlichen Prinzipes experimentell überprüft werden⁸⁾.

Der Aufbau der Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette wurde nach dem Malonester-Verfahren durchgeführt. Die Reaktion verläuft bekanntlich: $R.OH \rightarrow R.J \rightarrow R.CH(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{R.J} (R)(R')C(COOC_2H_5)_2 \rightarrow (R)(R')C(COOH)_2 \rightarrow R.CH(R').COOH$. Als Ausgangsprodukte dienen demnach die höheren Alkohole, deren recht schwierige Bereitung die synthetische Bearbeitung des Gebietes der höheren Fettsäuren vielfach behindert hat. Allerdings sind in der letzten Zeit die Alkohole bis zum Oktadekanol leichter zugänglich geworden und werden auch industriell hergestellt⁹⁾. Zur Synthese der α -Äthyl-tetrakosansäure und der α -Butyl-dokosansäure war die Herstellung von Eikosanol und Dokosanol erforderlich, die im wesentlichen nach dem Verfahren von Bouveault und Blanc¹⁰⁾ erfolgte. Die Ausbeuten an Alkohol sind bekanntlich bei dieser Methode — Reduktion des Säure-esters mit Äthylalkohol und Natrium — sehr schlecht, da durch das gebildete Natriumäthylat ein großer Teil des Esters verseift und dadurch der Reduktion entzogen wird. Eine neuerdings von W. Bleyberg und H. Ulrich¹¹⁾ vorgeschlagene Abänderung des Verfahrens, die

⁶⁾ Diese Verbindung wurde schon von P. Brigl, Ztschr. physiol. Chem. 95, 161 [1915], dargestellt.

⁷⁾ Die von W. M. Stanley, M. S. Jay u. R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 1261 [1929], beschriebene α -Äthyl-hexadekansäure hat einen um 13° tieferen Schmelzpunkt.

⁸⁾ Derartige Untersuchungen sind geplant und z. T. bereits in Angriff genommen.

⁹⁾ vergl. W. Schrauth, O. Schenck u. K. Stickdorn, B. 64, 1314 [1931].

¹⁰⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 186, 1676 [1903]. ¹¹⁾ B. 64, 2504 [1931].

darin besteht, daß zur Entwicklung des Wasserstoffes *n*-Butylalkohol, als Lösungsmittel für den Säure-ester Benzin verwendet wird, welches Natriumbutylat nur wenig löst, führt, wie wir bestätigen können, zu weit besseren Ausbeuten.

Daß es für die Bereitung von Monoalkyl-malonestern vorteilhaft ist, einen Überschuß von Malonester und Natrium in konzentrierter Lösung anzuwenden, ist schon lange bekannt¹²⁾. Die Einführung einer zweiten Alkylgruppe in den Alkyl-malonester stößt manchmal auf Schwierigkeiten. Es hat sich als unbedingt notwendig erwiesen, zuerst die niedrigere Alkylgruppe in den Malonester einzuführen und dann den daraus gewonnenen Natrium-monoalkyl-malonester mit dem höheren Alkyljodid umzusetzen. Die Reaktionsträgheit der Monoalkyl-malonester wächst nämlich anscheinend mit steigender Kohlenstoffzahl.

Die Schmelzpunkte der isomeren Hexakosansäuren sind bei länger werdender Seitenkette: $-C_2H_5$ 65,5°, $-C_4H_9$ 61°, $-C_6H_{13}$ 65°, $-C_8H_{17}$ 54°, $-C_{10}H_{21}$ 54°, $-C_{12}H_{25}$ 70°. Eine Regelmäßigkeit tritt demnach nicht in Erscheinung. Gegenüber dem Schmelzpunkt der synthetischen *n*-Hexakosansäure von 88°¹³⁾ erfolgt durch Eintritt eines Substituenten eine Erniedrigung des Schmelzpunktes um 20–30°. Die Phthionsäure, $C_{26}H_{52}O_2$, hat den Schmp. 28°, weshalb auf das Vorliegen einer mehrfach verzweigten Kohlenstoffkette geschlossen werden darf.

In diesem Zusammenhange sei daran erinnert, daß in der Literatur eine große Anzahl von „Cerotinsäuren“, $C_{26}H_{52}O_2$, beschrieben ist, deren Schmelzpunkte etwa 6–8° unter dem der synthetischen *n*-Hexakonsäure liegen. So z. B. aus neueren Arbeiten: Tschardiacerinsäure aus Stocklackwachs Schmp. 78°¹⁴⁾, Säure aus Pistaziennußöl Schmp. 79°¹⁵⁾. Derartige Verbindungen werden meistens als Isomere der *n*-Hexakonsäure angesprochen. Nun zeigte sich aber bei den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Fettsäuren, daß die Einführung einer Seitenkette eine weit beträchtlichere Erniedrigung des Schmelzpunktes zur Folge hat, als bei den in der Natur vorkommenden „Cerotinsäuren“ der Fall ist. Es erscheint daher vorläufig wahrscheinlicher, daß diese aus *n*-Hexakosansäure bestehen, die mit kleinen Mengen homologer Fettsäuren verunreinigt ist. Wie schwer die Abtrennung derartiger Beimengungen sich gerade bei den höheren Fettsäuren gestaltet, ist wohl bekannt.

Die Vermutung, daß das Vorhandensein eines tertiären Kohlenstoffatoms die höheren Fettsäuren mit verzweigter Kette oxydativen Eingriffen zugänglicher machen würde, hat sich nicht bestätigt. Schmelzen mit Kaliumhydroxyd, Kochen in $KMnO_4$ -Lösung sind fast ohne Einfluß¹⁶⁾.

Die hier beschriebenen Verbindungen sollen noch zu weiteren Untersuchungen verwendet werden. Es erscheint z. B. nicht uninteressant, an einer vollständigen Reihe von höheren Fettsäuren auf röntgenographi-

¹²⁾ H. Leuchs, B. 44, 1507 [1911]; P. Brügel, a. a. O.

¹³⁾ P. A. Levene u. F. A. Taylor, Journ. biol. Chem. 59, 905 [1924]; W. Bleyberg u. H. Ulrich, a. a. O.

¹⁴⁾ A. Tschirch u. H. H. Schäfer, Pharm. Acta Helv. 1, 9 [1926]; C. 1926, I 2151.

¹⁵⁾ E. Jaffe, Ann. Chim. appl. 18, 368 [1928]; C. 1928, II 2688.

¹⁶⁾ Die nach Kalischmelze oder Kochen in alkal. $KMnO_4$ -Lösung wiedergewonnene Äthyl-hexadekansäure hat einen um ca. 6° erhöhten Schmelzpunkt. Worauf diese Erscheinung beruht, konnte noch nicht ermittelt werden.

phischem Wege den Zusammenhang zu untersuchen, der zwischen dem Krystallgitter von Fettsäuren und ihrem chemischen Aufbau besteht, da hier Gelegenheit gegeben ist, Verbindungen mit immer mehr abnehmender Haupt- und zunehmender Seitenkette miteinander zu vergleichen.

Eine andere von uns untersuchte Frage ist die der optischen Aktivität höherer Fettsäuren. Optisch aktive höhere Fettsäuren von der Formel $C_nH_{2n}O_2$ sind -- mit Ausnahme der Phthionsäure -- noch nicht beschrieben worden. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Verbindungen enthalten asymmetrische Kohlenstoffatome und werden auf ihre Spaltbarkeit in optische Antipoden geprüft¹⁷⁾.

Der Österreichisch-Deutschen Wissenschaftshilfe, welche die vorliegenden Untersuchungen unterstützte, sei der ergebenste Dank ausgesprochen.

Beschreibung der Versuche.

1. α -Äthyl-*n*-hexadekansäure¹⁷⁾, $CH_3 \cdot [CH_2]_{13} \cdot CH(C_2H_5) \cdot COOH$.

Aus dem von den „Deutschen Hydrierwerken“ bezogenen, durch Destillation gereinigten *n*-Tetradekanol, $C_{14}H_{29} \cdot OH$, Schmp. 38.5–39° (korrig.), wurde *n*-Tetradecyljodid, $C_{14}H_{29}J$, bereitet, Sdp.₂ 138–140° (88.5% d. Th.). Einwirkung des Jodids auf Äthyl-malonester ergab den Äthyl-tetradecyl-malonsäure-diäthylester, $CO_2C_2H_5 \cdot C(C_2H_5)(C_{14}H_{29}) \cdot CO_2C_2H_5$, Sdp.₂ 183–186°, ein in Eiswasser erstarrendes Öl (73.1% d. Th.).

5.232 mg Sbst.: 13.721 mg CO_2 , 5.358 mg H_2O .

$C_{20}H_{44}O_4$ (384.4). Ber. C 71.80, H 11.55. Gef. C 71.52, H 11.46.

Die durch Verseifung des Esters erhaltene rohe Malonsäure, Schmp. (nach Abpressen auf Ton) 74–76° (korrig.), wurde bei 160° im N_2 -Strom zerstzt und das Reaktionsprodukt in den α -Äthyl-hexadekansäure-methylester, $CH_3 \cdot [CH_2]_{13} \cdot CH(C_2H_5) \cdot COOCH_3$, übergeführt, der im Vakuum destilliert wurde: Sdp.₂ 164–168°.

5.184 mg Sbst.: 14.460 mg CO_2 , 5.880 mg H_2O .

$C_{19}H_{38}O_2$ (298.3). Ber. C 76.43, H 12.84. Gef. C 76.08, H 12.70.

Die aus dem Ester durch Verseifung hergestellte α -Äthyl-*n*-hexadekansäure ist in den meisten organischen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von kaltem $CH_3 \cdot OH$, leicht löslich und wurde nach Umkristallisieren aus $CH_3 \cdot OH$ als weiße, krystallinische Masse vom Schmp. 37.5–38° (korrig.) erhalten. (94.1% der angewandten Malonsäure.)

0.3053 g Sbst. verbrauchten 10.76 ccm 0.1-*n*. alkohol. KOH.

$C_{18}H_{36}O_2$. Ber. Mol.-Gew. 284.3. Gef. Mol.-Gew. 283.6.

Das 2.4.6-Tribrom-anilid der α -Äthyl-*n*-hexadekansäure wurde nach Ph. W. Robertson¹⁸⁾ aus dem Säure-chlorid und Tribrom-anilin bei 130–150° hergestellt. Weiße Nadelchen aus Alkohol und Petroläther-Benzol, Schmp. 118.5° (korrig.).

3.352 mg Sbst.: 1.357 mg Br (nach Schoeller).

$C_{24}H_{38}ONBr_3$ (596.1). Ber. Br 40.23. Gef. Br 40.49.

¹⁷⁾ Bis jetzt wurden nur schwach drehende Formen erhalten. Brucin erwies sich zur Salzbildung als weniger geeignet als Cinchonin. Von der α -Äthyl-hexadekansäure wurde z. B. auf diese Weise eine schwach linksdrehende Modifikation erhalten, $[\alpha]_D^{25} = -1.46^{\circ}$.

¹⁸⁾ Journ. chem. Soc. London 115, 1210 (1919).

Einwirkung von alkal. KMnO_4 -Lösung: Eine wäßrige Lösung von 0.7 g des Na-Salzes der α -Äthyl-hexadekansäure wurde mit 0.3 g KMnO_4 und 0.1 g KOH in 10 ccm Wasser versetzt und längere Zeit bei Zimmer-Temperatur belassen. Es trat keine sofortige Reaktion ein, erst nach 4 Tagen begannen MnO_2 -Flocken sich abzuscheiden. Nach 3 Wochen wurde das Reaktionsprodukt isoliert: 0.64 g einer weißen Masse, die anscheinend keine Oxy-säuren enthielt. Durch Umfällung aus wenig Petroläther unter starker Kühlung wurde eine amorphe, weiße Substanz erhalten, Schmp. 44° (korrig.), vom Mol.-Gew. 286.0 (ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4$ 284.3). Demnach wurde Äthyl-hexadekansäure von höherem Schmp. wiedergewonnen.

Kalischmelze: 1.05 g der Säure wurden in die Seife verwandelt und mit 2 g KOH $\frac{1}{2}$ Stde. bei 250° unter Röhren geschmolzen. Es wurden 1.03 g Säure wiedergewonnen. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus CH_3OH 0.52 g eines lockeren, weißen Pulvers, Schmp. 43° (korrig.), Mol.-Gew. 283.4. Aus den Mutterlaugen wurden 0.45 g eines Pulvers erhalten vom Schmp. 34.5° (korrig.), Mol.-Gew. 287.6. Die Kalischmelze hatte also keinen Abbau der Säure zur Folge, sondern nur eine Erhöhung ihres Schmelzpunktes.

2. α -Äthyl-*n*-tetracosansäure, $\text{CH}_3\text{[CH}_2]_{21}\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$.

Aus dem Äthylester der durch Hydrierung von Erucasäure gewonnenen Behensäure, Schmp. 80° (korrig.), wurde nach Bouveault und Blanc¹⁰⁾ *n*-Dokosanol¹⁹⁾, $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{OH}$, Schmp. (aus CHCl_3) 70.5–71.5° (korrig.), und daraus *n*-Dokosyljodid²⁰⁾, $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{J}$, feine Nadeln aus Äther-Aceton (1:2), Schmp. 51.5–52.5° (korrig.), hergestellt. 3.6 g Dokosyljodid (0.008 Mol.) wurden mit 4.7 g Äthyl-malonester (0.024 Mol.) und 0.4 g Na (0.016 Mol.) in 8 ccm absol. Alkohol 6 Stdn. erhitzt. Hierauf wurde der Alkohol unter verminderterem Druck verdampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verd. H_2SO_4 , verd. NaHCO_3 , sehr verd. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und mehrmals mit Wasser gewaschen, mittels Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der flüssige Rückstand wurde mehrmals aus je 15 ccm Alkohol umkristallisiert. Es wurden 3.4 g (85.7% d. Th.) Äthyl-dokosyl-malonsäure-diäthylester, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_{22}\text{H}_{45})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, ein lockeres, weißes Pulver, Schmp. 49–49.5° (korrig.), erhalten. Sehr wenig löslich in kaltem Alkohol und Aceton, ziemlich wenig löslich in kaltem Äther.

5.090 mg Sbst.: 14.040 mg CO_2 , 5.54 mg H_2O .

$\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{O}_4$ (496.5). Ber. C 74.92, H 12.19. Gef. C 75.21, H 12.18.

Der Ester wurde durch Kochen in 20-proz. alkohol. Kalilauge verseift. Die Malonsäure $(\text{COOH})_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_{22}\text{H}_{45})$ konnte aus CH_3OH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Eisessig und Aceton nur als amorphe, weiße Substanz, Schmp. 55° (korrig.), erhalten werden.

Zur Gewinnung der Monocarbonsäure wurden 2.9 g der Malonsäure $\frac{3}{4}$ Stdn. im N_2 -Strom auf 160–180° erhitzt. Die rohe Säure (2.5 g, d. i. 96% d. Th.) wurde in das Kaliumsalz verwandelt, dieses mit Äther ausgezogen und hierauf mit verd. H_2SO_4 zerlegt. Die α -Äthyl-*n*-tetracosansäure ist, aus Aceton umkristallisiert, ein mikro-krystallinisches, weißes Pulver vom Schmp. 65.5° (korrig.). Sehr wenig löslich in kaltem Alkohol und Aceton, ziemlich wenig löslich in kaltem Äther, löslich in Chloroform.

0.2808 g Sbst. verbrauchten 7.07 g 0.1-*n*. alkohol. KOH. — 4.922 mg Sbst.: 14.200 mg CO_2 , 5.825 mg H_2O .

$\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_2$. Ber. Mol.-Gew. 396.4, C 78.72, H 13.22. Gef. Mol.-Gew. 397.2, C 78.66, H 13.24.

¹⁹⁾ R. Willstätter, E. W. Mayer u. E. Hüni, A. 378, 73, u. zw. 102 [1911].

²⁰⁾ H. Meyer, L. Brod u. W. Soyka, Monatsh. Chem. 34, 1113 [1913].

2,4,6-Tribrom-anilid der α -Äthyl-*n*-tetracosansäure, aus dem Säurechlorid und Tribrom-anilin. Feine weiße Nadeln aus Alkohol und Petroläther-Benzol; Schmp. 112° (korrig.).

3.110 mg Sbst.: 1.040 mg Br.

$C_{38}H_{54}ONBr_3$ (708.2). Ber. Br 33.86. Gef. Br 33.44.

3. α -*n*-Butyl-*n*-dokosansäure, $CH_3.[CH_2]_{19}.CH(COOH).[CH_2]_3.CH_3$.

Den Ausgangspunkt der Synthese bildete die *n*-Eikosansäure (Arachinsäure) vom Sdp. 214–215° (korrig.), Schmp. 76° (korrig.), die durch Malonester-Synthese aus Oktadecyljodid hergestellt wurde. Reduktion des in Benzin (Sdp. 70–80°) gelösten Äthylesters dieser Säure mit Na und *n*-Butyl-alkohol¹¹⁾ lieferte *n*-Eikosanol, $C_{20}H_{41}.\overset{\cdot}{O}H$, Sdp.₃ 220–225°, Schmp. (aus $CHCl_3$) 66.5–67.5° (korrig.). Daraus wurde *n*-Eikosyljodid²¹⁾, Schmp. (aus Aceton) 42° (korrig.) bereitet. — 0.60 g Na (0.026 Mol.) wurden in 15 ccm wasser-freiem *n*-Butylalkohol gelöst (vergl. Bleyberg und Ulrich, a. a. O.) und mit 5.8 g Butyl-malonester (0.027 Mol.) und 10.0 g Eikosyljodid (0.024 Mol.) 5 Stdn. erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde hierauf mit Wasser und verd. H_2SO_4 versetzt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde — wie unter 2. beschrieben — gereinigt und verdampft (zum Schluß unter verminderterem Druck). Das hinterbleibende Öl, welches zum größten Teil aus dem Butyl-eikosyl-malonester bestand, konnte nicht zum Krystallisieren gebracht werden und wurde daher durch 5-stdg. Kochen mit 60 ccm 20-proz. alkohol. KOH zur Malonsäure verseift. Die alkohol. Lösung wurde unter verminderterem Druck konzentriert, der Rückstand getrocknet und zur Entfernung neutraler Bestandteile mit Äther extrahiert. Durch Zerlegung des Kaliumsalzes mit verd. H_2SO_4 wurden 9.5 g (90% d. Th.) der *n*-Butyl-*n*-eikosyl-malonsäure, $COOH.C(C_4H_9)(C_{20}H_{41}).COOH$ erhalten, die sich aus Eisessig in nicht gut ausgebildeten Krystallen, Schmp. 92–93° (korrig.), abschied.

4.323 mg Sbst.: 11.701 mg CO_2 , 4.629 mg H_2O .

$C_{27}H_{52}O_4$ (440.4). Ber. C 73.55, H 11.92. Gef. C 73.81, H 11.98.

9.0 g der nicht weiter gereinigten Malonsäure wurden im Vakuum erhitzt, um CO_2 abzuspalten, und der Rückstand im Anschluß daran einer Vakuum-Destillation unterworfen. Es destillierten 7.61 g (94% d. Th.) *n*-Butyl-*n*-dokosansäure über, Sdp._{0,1} 215–218° (korrig.), die nach Umkrystallisation aus Alkohol, Aceton und Benzin als lockeres, aus mikroskopischen Prismen bestehendes Pulver, Schmp. 60–61° (korrig.), erhalten wurde.

0.2235 g Sbst. verbrauchten 5.65 ccm 0.1-*n*. alkohol. KOH. — 3.275 mg Sbst.: 9.417 mg CO_2 , 3.840 mg H_2O .

$C_{26}H_{52}O_2$. Ber. Mol.-Gew. 396.4, C 78.72, H 13.22. Gef. Mol.-Gew. 395.3, C 78.42, H 13.12.

4. α -*n*-Hexyl-*n*-eikosansäure, $CH_3.[CH_2]_{17}.CH(COOH).[CH_2]_5.CH_3$.

Die Einwirkung von 38.2 g *n*-Hexyljodid (0.18 Mol.) auf 96.0 g Malonester (0.60 Mol.) und 6.9 g Na (0.30 Mol.) in 80 ccm absol. Alkohol führte zu 39.7 g (90.4% d. Th.) *n*-Hexyl-malonsäure-diäthylester, einem farblosen Öl vom Sdp.₁₂ 144–146°²²⁾.

²¹⁾ P. A. Levene, C. J. West u. J. van der Scheer, Journ. biol. Chem. **20**, 521 [1915].

²²⁾ A. W. Dox, Journ. Amer. chem. Soc. **46**, 1707 [1924].

38.0 g *n*-Oktadecyljodid vom Schmp. (aus Alkohol-Aceton) 35.5° (korrig.) wurden mit 24.4 g Hexyl-malonester und 2.3 g Na (alles 0.1-molar) in 70 ccm absol. Alkohol 9 Stdn. gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde auf die übliche Weise isoliert und zur Hexyl-oktadecyl-malonsäure weiterverarbeitet. Da diese jedoch trotz häufiger Krystallisation aus Eisessig und Benzol nicht ganz analysenrein erhalten werden konnte, wurde das Produkt durch Erhitzen im Vakuum in die Monocarbonsäure umgewandelt, welche im Anschluß daran durch Destillation gereinigt wurde. Bei 3 mm Hg und 225—228° ging ein fast farbloses Öl über, das sofort krystallinisch erstarrte. Die α -*n*-Hexyl-*n*-eikosansäure wurde durch Krystallisation aus Alkohol und Aceton in mikroskopischen Plättchen vom Schmp. 65° (korrig.) erhalten.

0.2429 g Sbst. verbrauchten 6.10 ccm 0.1-*n*-alkohol. KOH. — 5.840 mg Sbst.: 16.902 mg CO₂, 6.814 mg H₂O.

C₂₈H₅₂O₂. Ber. Mol.-Gew. 396.4, C 78.72, H 13.22. Gef. Mol.-Gew. 398.2, C 78.93, H 13.06.

2.4.6-Tribrom-anilid der α -Hexyl-eikosansäure: Nadelchen aus Alkohol und Benzin, Schmp. 96° (korrig.).

3.506 mg Sbst.: 1.198 g Br.

C₃₂H₆₄ONBr₃ (708.2). Ber. Br 33.86. Gef. Br 34.18.

5) Die α -*n*-Octyl-*n*-oktadekansäure ist bereits von P. Brigl¹⁾ beschrieben worden. Die Wiederholung der Synthese bestätigte die von ihm mitgeteilten Befunde. Die erhaltene Säure war ein feines, weißes Pulver vom Schmp. 54° (korrig.). — Es wurde versucht, zu Vergleichs-Zwecken eine Hexakosansäure mit 2-fach verzweigter Kohlenstoffkette aufzubauen, und zwar eine *sek*.-Octyl-*n*-oktadekansäure, CH₃.[CH₂]₁₅.CH(COOH).CH(CH₃).[CH₂]₅.CH₃. Zu diesem Zweck wurde aus 1-Methyl-1-jodheptan, CH₃.[CH₂]₅.CH(J).CH₃ und Malonester der [1-Methyl-heptyl]-malonsäure-diäthylester hergestellt, ein farbloses Öl, Sdp.₃ 131—133° (Ausbeute 94.2% d. Th.)²³⁾. Die Einwirkung von *n*-Hexadecyljodid²¹⁾, Sdp.₃ 160—163°, auf diesen Ester führte jedoch zu einem Gemenge von substituierten Malonsäuren, das durch Krystallisation nicht zu trennen war. Es wurde im Vakuum erhitzt. Dabei ging zuerst, offenbar durch Zersetzung von unverändert gebliebener *sek*.-Octyl-malonsäure, β -Methyl-nonansäure, CH₃.[CH₂]₅.CH(CH₃).CH₂.COOH über, ein farbloses Öl vom Sdp.₃ 115—120°²³⁾. Hierauf destillierte bei 3 mm Hg zwischen 200° und 220° ein gelbliches Öl über, aus welchem jedoch die gewünschte Hexakosansäure nicht in analysen-reiner Form erhalten werden konnte.

6. α -*n*-Decyl-*n*-hexadekansäure, CH₃.[CH₂]₁₃.CH(COOH).[CH₂]₉.CH₃.

Wie bereits früher erwähnt wurde, ist es von Vorteil, bei der Synthese höherer, zweifach substituierter Malonsäuren zuerst den niedrigeren Substituenten einzuführen. Das erwies sich z. B. bei der Synthese der Decyl-hexadekansäure. Zuerst sollte der entsprechende zweifach substituierte Malonester durch Einwirkung von *n*-Decyljodid, C₁₀H₂₁J, Sdp.₃ 89—92°, auf *n*-Tetradecyl-malonsäure-diäthylester, CO₂C₂H₅.CH(C₁₄H₂₉).CO₂C₂H₅, bereitet werden, welcher durch 7-stdg. Erhitzen von 30 g (0.09 Mol.) Tetradecyljodid mit 48 g (0.30 Mol.) Malonester und 3.5 g (0.15 Mol.) Na als farbloses Öl (31.5 g = 95.5% d. Th.) vom Sdp.₃ 190° erhalten wurde.

4.670 mg Sbst.: 12.084 mg CO₂, 4.72 mg H₂O.

C₂₁H₄₆O₄ (356.3). Ber. C 70.73, H 11.31. Gef. C 70.55, H 11.31.

Nach Verseifung des Reaktionsproduktes wurde jedoch fast ausschließlich *n*-Tetradecyl-malonsäure²⁴⁾, Schmp. (aus Benzol) 123—124° (korrig.),

²³⁾ P. A. Levene u. F. A. Taylor, Journ. biol. Chem. 54, 351 [1922].

²⁴⁾ C. Hell u. Ch. Jordanoff, B. 24, 987 [1891].

erhalten, die durch CO_2 -Abspaltung in Palmitinsäure, Schmp. 62–63° (korrig.), überging.

Die Einführung der Substituenten in umgekehrter Reihenfolge führte in einwandfreiem Reaktionsablauf zur gewünschten Hexakosansäure. Aus 32.2 g *n*-Decyljodid (0.12 Mol.), 64 g Malonester (0.40 Mol.) und 4.6 g Na (0.20 Mol.) in 65 ccm absol. Alkohol wurde der *n*-Decyl-malonsäure-diäthylester, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{C}_{10}\text{H}_{21})\cdot\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, bereitet, ein farbloses Öl vom Sdp.₂ 143–147° (93.0% d. Th.).

4.937 mg Sbst.: 12.235 mg CO_2 , 4.620 mg H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (300.3). Ber. C 67.94, H 10.76. Gef. C 67.59, H 10.47.

27.1 g Decyl-malonester, 29.2 g Tetradecyljodid und 2.0 g Na (alles 0.09-molar) wurden in 75 ccm absol. Alkohol 8 Stdn. gekocht. Der entstandene Malonester wurde 4 Stdn. mit 90 ccm 20-proz. alkohol. KOH verseift. Es wurden 31.1 g (78.5% d. Th.) α -Decyl-*n*-tetradecyl-malonsäure, $\text{COOH}\cdot\text{C}(\text{C}_{10}\text{H}_{21})(\text{C}_{14}\text{H}_{29})\cdot\text{COOH}$, erhalten, die aus Eisessig in verfilzten, feinen Nadelchen krystallisierte, Schmp. 62–63° (korrig.).

4.706 mg Sbst.: 12.670 mg CO_2 , 5.010 mg H_2O .

$\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{O}_4$ (440.4). Ber. C 73.55, H 11.92. Gef. C 73.43, H 11.91.

Die Malonsäure wurde $1\frac{1}{2}$ Stde. im N_2 -Strom auf 160–170° erhitzt, die zurückbleibende Monocarbonsäure in das K-Salz umgewandelt und dieses mit Äther extrahiert. Aus dem dann mit verd. H_2SO_4 zerlegten Salz wurde die α -*n*-Decyl-*n*-hexadekansäure als weißes Pulver erhalten (82.5% d. Th.), rein aus Aceton, Schmp. 54° (korrig.).

0.2362 g Sbst. verbrauchten 5.98 ccm 0.1-*n*. alkohol. KOH. — 4.380 mg Sbst.: 12.613 mg CO_2 , 5.159 mg H_2O .

$\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{O}_2$. Ber. Mol.-Gew. 396.4, C 78.72, H 13.22. Gef. Mol.-Gew. 394.6, C 78.52, H 13.18.

2.4.6-Tribrom-anilid der α -Decyl-hexadekansäure: Weiße Nadeln aus Alkohol und Benzin, Schmp. 88–89° (korrig.).

3.104 mg Sbst.: 1.042 mg Br.

$\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{ONBr}_3$ (708.2). Ber. Br 33.86. Gef. Br 33.56.

7. α -*n*-Dodecyl-*n*-tetradekansäure, $\text{CH}_3\cdot[\text{CH}_2]_{11}\cdot\text{CH}(\text{COOH})\cdot[\text{CH}_2]_{11}\cdot\text{CH}_3$.

Eine Lösung von 4.65 g Na (0.202 Mol.) in 90 ccm absol. Alkohol wurde mit 16.16 g Malonester (0.101 Mol.) und 59.83 g (0.202 Mol.) *n*-Dodecyljodid, $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{J}$ (Sdp.₂ 116–118°²⁵), 6 $\frac{1}{2}$ Stdn. erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde auf dem üblichen Wege isoliert und im Vakuum (2 mm Hg) bis auf 180° erhitzt, wobei geringe Mengen von Nebenprodukten übergingen. Der Rückstand wurde mit 20-proz. alkohol. KOH verseift, der Alkohol verdampft und das K-Salz der Malonsäure im Vakuum unter Erwärmung getrocknet²⁶). Hierauf wurde es in Wasser und etwas Äther (zur Beseitigung neutraler Bestandteile) aufgenommen und die wässrige Schicht in die entsprechende Menge mit Eisstücken vermischter HCl unter Rühren eintröpfen gelassen. Die abgeschiedene Malonsäure wurde mit Äther extra-

²⁵) P. A. Levene u. C. J. West, Journ. biol. Chem. 18, 477 [1914]. — Der in dieser Arbeit für das Dodecyljodid angegebene Sdp._{0,1} 145–150° dürfte zu hoch sein.

²⁶) vergl. R. Adams, W. M. Stanley u. H. A. Stearns, Journ. Amer. chem. Soc. 50, 1475 [1928].

hiert. Es wurden 27.3 g (61.2% d. Th.) Di-*n*-dodecyl-malonsäure, $(C_{12}H_{25})_2C(COOH)_2$, erhalten; Nadeln aus Eisessig, Schmp. 80° (korrig.).

4.702 mg Sbst.: 12.680 mg CO_2 , 4.980 mg H_2O .

$C_{27}H_{52}O_4$ (440.4). Ber. C 73.55, H 11.92. Gef. C 73.55, H 11.85.

26.0 g Malonsäure wurden im Vakuum erhitzt. Bei 115° begann die CO_2 -Abspaltung. Die α -*n*-Dodecyl-*n*-tetradekansäure destillierte bei 2 mm Hg und 245—248°: 22.7 g (95.0% d. Th.) eines schwach gelben Öls, welches bald krystallinisch erstarrte. Die Säure wurde durch Umlösen aus Aceton und Benzin in feinen Prismen erhalten; Schmp. 70—71° (korrig.).

0.2351 g Sbst. verbrauchten 5.92 ccm 0.1-*n*. alkohol. KOH. — 4.545 mg Sbst.: 13.104 mg CO_2 , 5.392 mg H_2O .

$C_{28}H_{52}O_2$. Ber. Mol.-Gew. 396.4, C 78.72, H 13.22. Gef. Mol.-Gew. 397.2, C 78.61, H 13.27.

2.4.6-Tribrom-anilid der α -Dodecyl-tetradekansäure: Täfelchen aus Alkohol und Benzin, Schmp. 115° (korrig.).

3.124 mg Sbst.: 1.063 mg Br.

$C_{32}H_{54}ONBr_3$ (708.2). Ber. Br 33.86. Gef. Br 34.02.

148. Wilhelm Prandtl und Werner Dollfus: Über das Trichlor-nitroso-methan, das Dichlor-formoxim (Phosgen-oxim) und einige ihrer Derivate, 2. Mitteil.: Über zwei neue Derivate der Kohlensäure.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayer. Akademie d. Wissenschaften in München.]

(Eingegangen am 30. März 1932.)

In Fortführung der Arbeiten von W. Prandtl und K. Sennewald¹⁾ waren wir zunächst bestrebt, die Darstellungsmethoden für die Ausgangsstoffe, deren Ausbeuten noch zu wünschen übrig ließen, zu verbessern und so die weiteren Untersuchungen zu erleichtern. Die Darstellung des ursprünglichen Ausgangsmaterials, des Trichlormethyl-sulfonsäure-chlorides, konnten allerdings auch wir nicht günstiger gestalten, wohl aber können wir bessere Vorschriften angeben für die Darstellung des trichlormethyl-sulfinsauren Natriums, des Trichlor-nitroso-methans und des Dichlor-formoxims aus Trichlormethyl-sulfonsäure-chlorid. Die Darstellung des Dichlor-formoxims geschieht jetzt zwar einfacher nach der Vorschrift von G. Endres²⁾ durch Behandeln von Knallquecksilber mit Chlor, das für die vorliegende Untersuchung benötigte Dichlor-formoxim wurde aber noch aus Trichlormethyl-sulfonsäure-chlorid gewonnen, von dem uns größere Mengen teils durch die dankenswerte Vermittlung von Hrn. Prof. Dr. K. H. Meyer im Hauptlaboratorium der I.-G. Farbenindustrie in Ludwigshafen a. Rh., teils durch die Firma Gebrüder Dollfus in Chemnitz hergestellt wurden.

Der Hauptgegenstand der vorliegenden Untersuchung ist das Studium der Einwirkung von Ammoniak und von Hydrazin auf Dichlor- und Dibrom-formoxim. Wir erhielten daraus mit Ammoniak das Cyanamido-chlor-formoxim und das Cyanamido-brom-formoxim, $N : C.HN.C(Cl, Br) : N.OH$ bzw. $NH : C : N.C(Cl, Br) : N.OH$. Die analoge Einwirkung von Hydrazin auf Dichlor-formoxim lieferte das schon bekannte Triamino-guanidin-Chlorhydrat, $NH_2.N : C(NH.NH_2)_2, HCl$.

¹⁾ B. 62, 1754 [1929].

²⁾ B. 65, 65 [1932].