

Ich habe mir die Frage vorgelegt, ob nicht nach Bewährung der in der Regel niedergelegten Anschauungen der jeweils dem Phosphorogen im Grundmaterial-Krystall zur Verfügung stehende Raum ausschlaggebenden Einfluß auf die Lage der im Nachleuchten vorherrschenden Lichtwellenlängen hat. Die relative Differenz der Atomabstände des aktivierenden Metalls von den Atomabständen des Grundmaterialmetalls müßte dem emittierenden Atom mehr oder weniger Freiheit lassen. Die Verschiebung der Farbe des Phosphoreszenzleuchtens in den z. B. mit Wismut aktivierten Sulfiden von Magnesium über Calcium, Strontium zu Barium, die in der Tat nach steigenden Wellenlängen (443 μ —474 μ —504 μ —540 μ) sich von Indigo über Blau in Grün ändert, spricht dafür. Aber auch bei gleichem Grundmaterial läßt sich die eben skizzierte Vorstellung anwenden. Sie erklärt z. B. gut, warum in den von F. Richter und mir gefundenen Magnesiumsulfid-Phosphoren die Emissionsfarbe bei Wismut blau, bei Antimon gelb und bei Mangan rot¹⁹⁾ ist. Ich begnüge mich hier mit diesem kurzen Hinweis, den ich wieder als Arbeitshypothese mit allem Vorbehalt mache. Ich habe aber das vorliegende Material genau durchgesehen und nur in wenigen Fällen Unstimmigkeiten gefunden. Es kommt hinzu, daß die Größe der Atomradien noch nicht in allen Fällen genügend gesichert erscheint. Mir scheint aber, daß die krystallochemischen Hypothesen geeignet sind, Versuche anzuregen, z. B. auch zur Klärung gewisser im Augenblick interessierender Fragen, wie z. B. der Phosphoreszenz abkürzenden Wirkung der Elemente der Eisengruppe²⁰⁾. Ich werde hierüber zu gegebener Zeit Weiteres berichten.

108. Adolf Müller: Zur Kenntnis der Cerebronsäure und Nervonsäure. (Experimentell bearbeitet von Ignaz Binzer.)

[Aus d. I. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 22. Februar 1939.)

Die Arbeiten über die Natur der durch Spaltung von Cerebron (Phrenosin) erhältlichen Cerebronsäure (Phrenosinsäure) führten zu widersprechenden Ergebnissen. Während Taylor und Levene¹⁾ die Cerebronsäure als ein Gemisch mehrerer Oxy-säuren auffaßten, hielten Klenk und Diebold²⁾ die Cerebronsäure für 2-Oxy-*n*-tetracosansäure, $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}_2]_{21} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ ³⁾.

Durch neuere Untersuchungen von Chibnall, Piper und Williams⁴⁾, von Ashton, Robinson und Smith⁵⁾ sowie von Crowfoot⁶⁾, die sich

¹⁹⁾ B. **55**, 69 [1922].

²⁰⁾ A. Guntz, Ann. Chim. [10] **5**, 410, Anm. 2 [1926]; Levy u. West, Brit. Journ. Radiol. **1933**, **1934** und Brit. Patent Nr. 424195; ferner „Luminescence“ bei Gurney u. Jackson, London 1939, S. 128.

¹⁾ Journ. biol. Chem. **84**, 23 [1929]; **102**, 535 [1933].

²⁾ Ztschr. physiol. Chem. **215**, 79 [1933].

³⁾ Die Autoren stützen sich hauptsächlich auf die Ergebnisse der Oxydation. Es zeigte sich jedoch, daß die Oxydation als Methode zur Prüfung der Einheitlichkeit einer höhermolekularen 2-Oxy-säure nicht sehr geeignet ist, weil schwer trennbare Gemische der entsprechenden niedriger molekularen Fettsäuren entstehen. Vergl. hierzu Klenk u. Ditt, Journ. biol. Chem. **111**, 749 [1935]; Levene u. Yang, ebenda **111**, 751 [1935]; Witzemann, ebenda **95**, 219, 247 [1932].

⁴⁾ Biochem. Journ. **30**, 100 [1936].

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London **1936**, 283, 625.

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London **1936**, 716.

auf Röntgenanalysen von Cerebronsäure, deren Oxydationsprodukten, von synthetischen normalen Fettsäuren in Betracht kommender Kettenlängen und deren Gemischen, auf die Ermittlung der Schmelzpunktskurven dieser Gemische und der Misch-Schmelzpunkte synthetischer Säuren mit Oxydationsprodukten der Cerebronsäure erstreckten, scheint erwiesen, daß die Cerebronsäure aus mehreren homologen 2-Oxy-säuren mit normaler geradzahligter Kohlenstoffkette etwa von C_{22} bis C_{26} besteht und in diesem Gemisch die 2-Oxy-tetracosansäure stark vorwaltet⁷⁾.

Da somit die weitere Erkenntnis über die Natur der Cerebronsäure nur durch Vergleich mit synthetischen Säuren ermöglicht wurde, die aus Gehirn dargestellte Cerebronsäure aber optisch aktiv ist, erschien eine Spaltung der synthetischen *d,l*-2-Oxy-*n*-tetracosansäure in ihre optisch aktiven Komponenten von einigem Interesse, zumal in der Reihe der höhermolekularen 2-Oxy-säuren bisher noch keine Antipodentrennung vorliegt.

Die *d,l*-2-Oxy-*n*-tetracosansäure wurde von Ashton, Robinson und Smith⁵⁾ aus Tetracosansäure über das 2-Brom-Derivat gewonnen. Die Tetracosansäure stellten diese Autoren aus 11-Brom-undecylsäure-äthylester und Laurylchlorid mittels der Acetessigestersynthese (über die 13-Keto-tetracosansäure) dar. Wir schlugen nach Hale, Lycan und Adams⁶⁾ folgenden Weg ein:

Erucasäure⁹⁾ \rightarrow Erucylalkohol $\xrightarrow{PBr_3}$ 1-Brom-docosen-(13) $\xrightarrow{\text{Malonestersynthese}}$ Tetracosen-(15)-säure-(1) \rightarrow Tetracosansäure \rightarrow 2-Brom-tetracosansäure \rightarrow 2-Oxy-tetracosansäure.

Die Spaltung der *d,l*-2-Oxy-tetracosansäure gelang über die Strychninsalze. Die in Anethol oder Pyridin linksdrehende Form der Säure konnte in reinem, die rechtsdrehende Form aber nur in angereichertem Zustand erhalten werden. Die Löslichkeit in Pyridin war geringer, als im Strychnin für die aus Gehirn gewonnene Cerebronsäure angegeben wird. Hierin zeigt sich ein deutlicher Unterschied der synthetischen, optisch aktiven 2-Oxy-tetracosansäure gegenüber der natürlichen Cerebronsäure.

Die aus dem Nervon erhältliche Nervonsäure vom Schmp. 40—41⁰ besitzt nach Klenk¹⁰⁾ die Konstitution einer *n*-Tetracosen-(15)-säure-(1) (*n*-Tricosen-(14)-carbonsäure-(1)), $CH_3 \cdot [CH_2]_7 \cdot CH : CH \cdot [CH_2]_{13} \cdot CO_2H$ ¹¹⁾.

⁷⁾ Das Mengenverhältnis dieser Komponenten mag etwas verschieden sein, je nach dem Grad der Reinigung des ursprünglichen Cerebrons. Vergl. hierzu Chibnall u. Mitarbeiter, a. a. O.

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 4536 [1930]. Auf dem gleichen Wege wurde die Tetracosen-(15)-säure-(1) auch von Vesely u. Chudožilov, Collect. Trav. chim. Tchecoslov. **2**, 106 [1930], bereitet.

⁹⁾ Die Erucasäure ist ein für die Darstellung von reiner *n*-Tetracosansäure sehr geeignetes Ausgangsmaterial. Vergl. Meyer, Brod u. Soyka, Monatsh. Chem. **34**, 1113 [1913], Brigl u. Fuchs, Ztschr. physiol. Chem. **119**, 307 [1922], Francis, Collins u. Piper, Proceed. Roy. Soc. London (A) **158**, 695 [1937], Francis, Piper u. Malkin, ebenda (A) **128**, 216, 242 [1930], die die Synthese aus Erucasäure jedoch über die Behensäure durchführten. Die so erhaltene Tetracosansäure erwies sich durch Röntgenanalyse der letztgenannten Autoren als hochgradig rein.

¹⁰⁾ Thierfelder und Klenk: Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide (Berlin, Julius Springer 1930).

¹¹⁾ Mit der Nervonsäure von Klenk soll die Selacholeinsäure (aus Haifischleberöl) von Tsujimoto, Journ. Soc. chem. Ind. Japan (Suppl.) **30**, 229 [1927], identisch sein. Vergl. hierzu Vesely u. Chudožilov, a. a. O., S. 99.

Hale, Lycan und Adams⁸⁾ erhielten aus Erucasäure nach obiger Reaktionsfolge ein Gemisch *cis-trans*-isomerer Säuren, das in die beiden Säuren von den Schmp. 39—39.5⁰ und 61⁰ zerlegt werden konnte. Sie halten die niedriger schmelzende (*cis*-) Form für identisch mit der Nervonsäure Klenks (ein direkter Vergleich fehlt). Veselý und Chudožilov⁸⁾ geben als Schmelzpunkte für die beiden in gleicher Weise dargestellten *cis-trans*-isomeren Säuren 44—45⁰ bzw. 66—67⁰ an. Die von uns ermittelten Schmelzpunkte liegen bei 41.1⁰ bzw. 70.6⁰.

Die Einheitlichkeit der aus Gehirn stammenden Nervonsäure erscheint in Anbetracht der Verhältnisse bei der Cerebronsäure und Lignocerinsäure⁴⁾ unsicher¹²⁾; jedoch ist es wahrscheinlich, daß die natürlich vorkommende Nervonsäure zum größten Teil aus *cis-n*-Tetracosen-(15)-säure-(1) besteht.

Schließlich bereiteten wir das Gemisch der stereoisomeren *cis-trans*-*l,l*-2-Oxy-*n*-tetracosen-(15)-säuren-(1) mittels folgender Reaktionen:

Tetracosen-(15)-säure-(1) \rightarrow 15.16-Dibrom-tetracosansäure-(1) \rightarrow 2.15.16-Tribrom-tetracosansäure-(1) $\xrightarrow{\text{NaI}}$ 2-Jod-tetracosen-(15)-säure-(1) \rightarrow 2-Oxy-tetracosen-(15)-säure-(1).

Beschreibung der Versuche.

Erucasäure¹³⁾ (Schmp. 33.2⁰, JZ 73.0) wurde in den Äthylester übergeführt und dieser mit Natrium und Amylalkohol reduziert. Der unter etwa 1 mm Hg bei 197—203⁰ übergegangene Erucylalkohol wurde durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus einem Alkohol-Wasser-Gemisch 5 : 1 gereinigt. Schmp. 34⁰.

1-Brom-docosen-(13): Zu 100 g Erucylalkohol in 650 ccm trockenem Toluol läßt man bei —10⁰ unter mechanischem Rühren allmählich eine Lösung von 31 g PBr₃ in Toluol zutropfen, wobei die Temperatur nicht über 5⁰ steigen soll. Hierauf wird etwa 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, nach Entfernung des Toluols im Vak. der Rückstand mit Äther aufgenommen und mehrmals mit einer Lösung von 10 g KOH und 10 g NaCl in 80 g Wasser gewaschen. Wäscht man nun nach der Vorschrift von Hale, Lycan und Adams⁸⁾ mit Wasser, so treten starke Emulsionen auf. Daher wird nach Waschen mit der alkalischen Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert und die ätherische Lösung schließlich mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Entfernung des Äthers und Wassers im Wasserstrahlvakuum wird aus einem Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Das Bromid geht bei 135—150⁰ (Luftbadtemperatur) über. Ausb. 104 g (87 % d. Th.). Farblose Flüssigkeit, die bei etwa 8⁰ zu erstarren beginnt.

d_4^{20} 0.9746, n_D^{20} 1.4731, M_D ber. 111.1, gef. 111.5.

0.3372 g Subst.: 0.1651 g AgBr (Carius).

C₂₂H₄₃Br (387.26). Ber. Br 20.64. Gef. Br 20.84.

Das Bromid ist wahrscheinlich ein Gemenge der beiden *cis-trans*-isomeren Formen, worauf das Vorhandensein eines leichter schmelzenden Anteiles hindeutet.

cis- und *trans*-Tetracosen-(15)-säure-(1): Zu einer Lösung von 6.22 g Natrium und 50.5 g Malonsäure-diäthylester in 160 g absol. Alkohol (in einem schräg gestellten geräumigen Rundkolben mit Rückflußkühler) wurden 104 g 1-Brom-docosen-(13) langsam zugesetzt und die Mischung 40 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Nach Abdestillieren des Alkohols wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, der Äther verjagt und der Rückstand im

¹²⁾ Nach Klenk, Ztschr. physiol. Chem. **200**, 67 [1931], sind kleinere Mengen einer noch höher molekularen Säure neben Nervonsäure nicht ganz auszuschließen.

¹³⁾ Die Erucasäure wurde von der Österr. Georg Schicht A.-G., Werk Wien-Simmering, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

Hochvakuum destilliert. Der Docosylenmalonester ging bei 175—220° (Luftbadtemperatur) über. Ausb. 99 g (79% d. Th.). 98 g Docosylenmalonester wurden mit 58 g KOH in 360 ccm 60-proz. Alkohol 48 Stdn. im Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, der Alkohol abdestilliert, die Dicarbonsäure mit verd. Salzsäure in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und nach Verjagen des Äthers durch 1-stdg. Erhitzen im CO₂-Strom auf 175—185° (Ölbadtemperatur) decarboxyliert. Bei der nun folgenden Hochvakuumdestillation ging das Gemisch von *cis*- und *trans*-Tetracosensäure bei 164—195° (Luftbadtemperatur) ohne Anzeichen von Zersetzung über. Ausb. 71 g (92% d. Th.).

Die beiden Formen wurden durch fraktionierte Krystallisation aus Aceton getrennt und durch mehrmaliges Umlösen aus Aceton und Alkohol gereinigt. Die schwerer lösliche Form zeigte den konstanten Schmp. 70.6°, die leichter lösliche 41.1°. (Alle Schmp. in Capillaren, korr.)

3.912 mg Sbst., Schmp. 70.6°: 11.224 mg CO₂, 4.553 mg H₂O.

C₂₄H₄₆O₂ (366.36). Ber. C 78.61, H 12.65. Gef. C 78.25, H 13.02.

3.770, 3.882 mg Sbst., Schmp. 41.1°: 10.811, 11.165 mg CO₂, 4.322, 4.545 mg H₂O.
Gef. C 78.21, 78.44, H 12.83, 13.10.

Tetracosensäure: Die Hydrierung¹⁴⁾ der Tetracosen-(15)-säure-(1) (*cis-trans*-Gemisch) erfolgte mit Nickelkatalysator (hergestellt durch Reduktion von Ni-Formiat mit H₂ bei 350°) und H₂ von etwa 1.5 Atm. bei 180° innerhalb etwa 6 Stdn. (0.5 g Ni auf 10 g Sbst.). Die Tetracosensäure wurde durch Umlösen aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle gereinigt. Schmp. 84.0°, übereinstimmend mit den neueren Literaturangaben.

4.037 mg Sbst.: 11.591 mg CO₂, 4.811 mg H₂O.

C₂₄H₄₈O₂ (368.37). Ber. C 78.18, H 13.13. Gef. C 78.31, H 13.33.

2-Brom-tetracosensäure: Zu 20 g Tetracosensäure und 2.4 g rotem Phosphor wurden auf siedendem Wasserbad 54 g Brom zutropfen gelassen, dann noch etwa 8 Stdn. erhitzt, das Säurebromid mit Wasser zerlegt, nach Erkalten die wäßrige Lösung abgegossen, die Bromtetracosensäure mit Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, der Äther abdestilliert und die Säure mehrmals aus Petroläther umkrystallisiert. Ausbeute an ganz reinem Produkt 17 g (70% d. Th.). Die 2-Brom-tetracosensäure zeigt Dimorphie. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 74°, nach Erstarren und Wiederschmelzen aber bei 75.2°. Durch Abschrecken der Schmelze kann man die tiefer schmelzende Modifikation wieder erhalten. Nach Ashton, Robinson und Smith⁵⁾ schmilzt die 2-Brom-tetracosensäure bei 72°.

3.218 mg Sbst.: 7.576 mg CO₂, 3.061 mg H₂O.

C₂₄H₄₇O₂Br (447.29). Ber. C 64.39, H 10.59. Gef. C 64.21, H 10.64.

2-Oxy-tetracosensäure: 5 g 2-Brom-tetracosensäure wurden mit 2.77 g KOH in 32 ccm Wasser 48 Stdn. im Wasserbad erhitzt, mit verd. Salzsäure aufgeköcht, ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, der Äther abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Aceton umkrystallisiert. Schmp. 99.7°, übereinstimmend mit obigen Autoren⁵⁾. Ausbeute an ganz reiner Säure 3.8 g (88% d. Th.).

3.737, 3.625 mg Sbst.: 10.272, — mg CO₂, 4.238, 4.080 mg H₂O.

C₂₄H₄₈O₃ (384.37). Ber. C 74.93, H 12.59. Gef. C 74.97, H 12.68, 12.59.

Spaltung in die optisch aktiven Formen: Eine Lösung von 7.44 g Strychnin in 75 ccm warmem Chloroform und eine Aufschlammung von

¹⁴⁾ Über die Hydrierungsgeschwindigkeit der Tetracosen-(15)-säure-(1) (*cis-trans*-Gemisch) s. A. Kailan u. O. Albert, Monatsh. Chem. **72**, 169 [1938], unter Nervonsäure.

8.54 g *d,l*-2-Oxy-tetracosansäure in 50 ccm Chloroform wurden vereinigt, wobei alles klar in Lösung ging. Der nach Einengen auf etwa 50 ccm und Eiskühlung erhaltene Krystallbrei wurde auf gekühlter Nutsche abgesaugt und mehrfach aus Chloroform umgelöst, bis der Drehungswinkel des polarisierten Lichtes konstant blieb.

Strychninsalz (Zers.-Pkt. etwa 150°) $C_{45}H_{70}O_5N_2$ (718.57). Ber. N 3.90. Gef. N 3.72.

0.6051 g Sbst. in 7 ccm Chloroform, α_D^{20} : -1.07° (1-dm-Rohr).

Das Salz wurde mit HCl zerlegt, die Säure in Äther aufgenommen und nach Verjagen des Äthers mehrmals aus Aceton und Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 99° .

2.951 mg Sbst. (N-frei): 8.134 mg CO_2 , 3.253 mg H_2O .

$C_{24}H_{48}O_3$ (384.37). Ber. C 74.93, H 12.59. Gef. C 75.17, H 12.33.

0.4549 g Sbst. in 15.31 g Anethol (frisch im Vak. destilliert), α_D^{20} : -0.18° (2-dm-Rohr). d_4^{20} 0.9955. $[\alpha]_D^{20}$: -3.13° .

Eine exakte Bestimmung der Drehung in Pyridinlösung konnte wegen zu geringer Löslichkeit dieser Substanz in Pyridin nicht durchgeführt werden. Eine annähernde Bestimmung in übersättigter Pyridinlösung (jedoch bei Vernachlässigung der Temperaturkonstanz) ergab Zahlenwerte (mit negativem Vorzeichen), die im Bereich derjenigen von Klein und anderen Autoren liegen.

Die diastereomere Verbindung aus den Mutterlaugen des obigen Strychninsalzes wurde möglichst angereichert und die Drehung der daraus gewonnenen 2-Oxy-tetracosansäure bestimmt:

0.3165 g Sbst. in 15.31 g Anethol, α_D^{20} : $+0.09^\circ$ (2-dm-Rohr).

Reine Tetracosen-(15)-säure-(1) addiert in eisgekühlter Chloroformlösung glatt die berechnete Menge Brom. Die entstandene 15.16-Dibrom-tetracosansäure-(1) wurde mit Br und P (ähnlich wie oben bei der 2-Brom-tetracosansäure) in die 2.15.16-Tribrom-tetracosansäure-(1) übergeführt. Rohausbeute etwa 68% d. Th. Reinigung durch Abpressen auf Ton und Umlösen aus Petroläther. Farblose Krystalle.

2.619 mg Sbst.: 2.444 mg AgBr (Carius).

$C_{24}H_{45}O_2Br_3$ (605.10). Ber. Br 39.62. Gef. Br 39.71.

2-Jod-tetracosen-(15)-säure-(1): 6 g der obigen Tribromsäure (auf Ton abgepreßt) wurden mit einem Überschuß einer 15-proz. Lösung von NaJ in wasserfreiem Aceton etwa 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht, das Aceton abdestilliert, der Rückstand mit trockenem Äther ausgezogen, die ätherische Lösung erst mit kaltgesättigter $Na_2S_2O_3$ -Lösung, dann mit Wasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und der Äther abdestilliert. Rohausbeute etwa 4 g (82% d. Th.). Reinigung durch Abpressen auf Ton und Umlösen aus Petroläther.

4.619 mg Sbst.: 5.70 ccm $n_{100}Na_2S_2O_3$ (nach Leipert).

$C_{24}H_{45}O_2J$ (492.27). Ber. J 25.78. Gef. J 26.11.

Die 2-Oxy-tetracosen-(15)-säure-(1) wurde durch 16-stdg. Erhitzen des obigen Jod-Derivates mit wäbr.-alkohol. KOH auf dem Wasserbad und übliche Aufarbeitung gewonnen. Farblose Krystalle aus Petroläther. Ausb. etwa 76% d. Theorie.

2.612 mg Sbst.: 7.263 mg CO_2 , 2.795 mg H_2O .

10.268 mg Sbst.: 0.540 ccm $n_{10}Na_2S_2O_3$.

$C_{24}H_{46}O_3$ (382.36.) Ber. C 75.32, H 12.12, JZ. 66.39. Gef. C 75.84, H 11.97, JZ. 66.75.