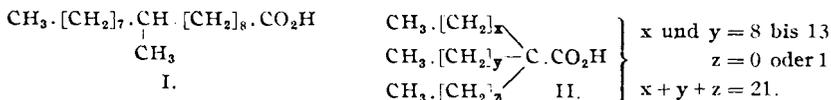


Rückflußrohr angeschlossen. Bei Atm.-Druck setzte bei 230—400° Kontaktrohr-Temperatur lebhafte Wasserstoffentwicklung ein, die jedoch infolge Verharzung und Vergiftung des Katalysators nach 30—40 Min. absank und bald völlig aufhörte. Es wurden dabei stets aldehydhaltige Fraktionen erhalten, doch waren die Ausbeuten gering. Anwendung von Vak. setzte die Ausbeuten weiter herab. Als Katalysator diente durch Behandeln mit Wasserstoff aus auf Kupferdrahtnetzen aufgetragenem Kupferhydroxyd reduziertes Kupfer.

104. Ng. Ph. Buu-Hoï und Paul Cagniant: Über die Konstitution der Phthionsäure.

[Aus d. Organ.-chem. Labor: t. d. École Polytechnique, Paris.]
(Eingegangen am 17. Mai 1943.)

Wie die umfangreichen Untersuchungen von R. J. Anderson und Mitarbeiter¹⁾ gezeigt haben, enthält der Lipoidanteil der Tuberkelbakterien in verhältnismäßig großen Mengen zwei bisher noch nicht beobachtete hochmolekulare Verbindungen: Die Tuberkelstearinsäure $C_{19}H_{38}O_2$ (isomer mit der Nonadecansäure) und die Phthionsäure $C_{26}H_{52}O_2$ (isomer mit der Cerotinsäure). Durch die physiologischen Versuche von Sabin, Doan und Mitarbeiter wurde die merkwürdige Tatsache festgestellt, daß die letztgenannte Verbindung bei intraperitoneal injizierten Kaninchen die Bildung von typischem tuberkulösem Gewebe hervorruft. Trotz eifriger Bearbeitung durch die amerikanische Schule von Anderson, die englische Schule von Robinson, sowie auch von schwedischer Seite, ist die Frage nach der Konstitution der Phthionsäure bis heute größtenteils ungelöst geblieben, während die Tuberkelstearinsäure kurze Zeit nach ihrer Entdeckung durch Abbauprobeversuche als 10-Methylstearinsäure (I) erkannt und sogar von Spielman²⁾ synthetisch dargestellt wurde.



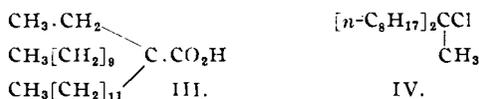
Da die Phthionsäure optisch aktiv ist ($[\alpha]_D^{20}$: +11.96°), muß ihre Kohlenstoffkette mindestens einmal verzweigt sein; durch Vergleich des niedrigen Schmelzpunktes (20—21°) mit den Schmelzpunkten von sechs verschiedenen synthetisch gewonnenen α -Alkyl-essigsäuren der C_{26} -Reihe (die sämtlich oberhalb 50° schmelzen) kommt E. Charga ff³⁾ zur Auffassung, daß die Phthionsäure mindestens zwei Seitenketten besitzt. Durch Oxydation nach dem Kuhn-Rothschen Verfahren zur Bestimmung der Zahl von Methylgruppen erhielt Th. Wagner-Jauregg⁴⁾ 2.4 Mol. Essigsäure pro Mol. Phthionsäure. Der Chromsäureabbau ergab kleine Mengen einer noch nicht identifizierten Isoundecylsäure $C_{11}H_{22}O_2$, deren *p*-Brom-phenacyl-ester 20° tiefer als der *p*-Brom-phenacyl-ester der *n*-Undecylsäure schmilzt⁵⁾. Diese Ergebnisse führten Anderson zu dem Schluß, daß die Phthionsäure eine Methylgruppe

¹⁾ R. J. Anderson, in Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe, Bd. III, Wien 1939, S. 145 usw. ²⁾ Journ. biol. Chem. **106**, 87 [1934]. ³⁾ B. **65**, 745 [1932].

⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. **247**, 135 [1937].

⁵⁾ Journ. biol. Chem. **112**, 759 [1936].

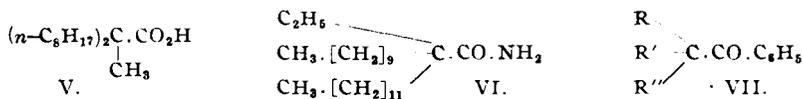
an der α -Stellung und eine weitere Methylgruppe in der Nähe des 11. Kohlenstoffatoms besitzt. Nach den röntgenographischen Messungen am Bariumsalz entspricht die Länge des Phthionsäuremoleküls einer Kette mit 12—14 Kohlenstoffatomen. Schließlich weisen das von Stenhagen und Ställberg⁶⁾ beobachtete Vermögen, stark zusammengedrückte monomolekulare Oberflächenfilme zu bilden, sowie das ungewöhnlich große Oberflächendipolmoment nach den oben genannten Autoren auf die Struktur einer Trialkylessigsäure der Formel II hin. Dementsprechend kommt der Phthionsäure nach Robinson⁷⁾ am wahrscheinlichsten die Formel einer Äthyl-*n*-decyl-*n*-dodecyl-essigsäure (II) zu. Dieser Autor hatte Bedenken betreffs der Reinheit der von Spielman und Anderson als *p*-Brom-phenacylester und 2.4.6-Tribrom-anilid isolierten Isoundecylsäure und schloß somit die Identität des Abbauproduktes aus Phthionsäure mit *n*-Undecylsäure nicht aus.



Das Problem der biologischen Bedeutung der höheren verzweigten Essigsäuren ist in den letzten Jahren im hiesigen Laboratorium wiederholt bearbeitet worden⁸⁾. Neuerdings haben wir über die Synthese und die physiologischen Eigenschaften einer Reihe von hochmolekularen α,α -Dimethylalkyl-essigsäuren an anderer Stelle ausführlich berichtet⁹⁾. Anlässlich dieser Untersuchungen konnten wir feststellen, daß die Eigenschaft der höheren Trialkylessigsäuren, bei normalen Tieren Tuberkulargewebe zu erzeugen, *ceteris paribus*, mit ihrem Verzweigungsgrad zunimmt. In Zusammenhang mit diesen Untersuchungen haben wir uns bemüht, die neueste, von Robinson vorgeschlagene Phthionsäureformel (III) durch die Synthese nachzuprüfen.

Während die verschiedenen Monoalkylessigsäuren sich durch die Malonsäuresynthese sehr bequem bereiten lassen, fehlt es für die hochmolekularen Trialkylessigsäuren noch an einer allgemein gültigen Darstellungsmethode.

Durch Friedel-Craftssche Kondensation von *tert*. Di-*n*-octyl-äthylchlorid (IV) mit Brenzschleimsäureäthylester und anschließendem oxydativen Abbau des gewonnenen Produkts erhielten Birch und Robinson⁷⁾ kleine Mengen von Methyl-di-*n*-octyl-essigsäure (V). Wegen der Schwierigkeiten der Darstellung von höheren Alkylchloriden des Typus IV schien uns aber die Anwendung dieses umständlichen Verfahrens für die Synthese der



Äthyl-*n*-decyl-*n*-dodecyl-essigsäure (III) aussichtslos. Auch der Versuch, das entsprechende Amid VI nach dem älteren Verfahren von A. Haller und E. Bauer¹⁰⁾

⁶⁾ C. 1941 II, 1611.

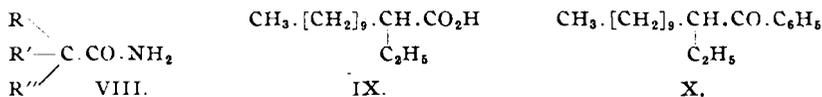
⁷⁾ Journ. chem. Soc. London 1940, 5-7.

⁸⁾ Buu-Hoï u. Ratsimamanga, C. R. Séances Soc. Biol. 135, 1074 [1941]; 137, 189 [1943]; Bull. Soc. Chim. Biol. 23, 459 [1941]; Buu-Hoï, Cagniant u. Janicaud, Compt. rend. Acad. Sciences 212, 1105 [1941]; Buu-Hoï u. Cagniant, Bull. Soc. chim. France [5] 9, 99, 355 [1942]; B. 75, 1181 [1942].

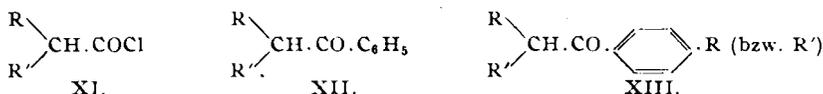
⁹⁾ Buu-Hoï u. Cagniant, Ztschr. physiol. Chem. [1943] im Druck.

¹⁰⁾ Ann. Chim. [9] 1, 15 [1914].

durch stufenartigen Aufbau eines Trialkylacetyl-benzols VII und Spaltung dieser Verbindung durch NH_2Na zum entsprechenden Amid VIII herzustellen, mißlang. Als wir das α -Äthyl-laurinsäurechlorid (IX) mit Benzol zum [α -Äthyl-



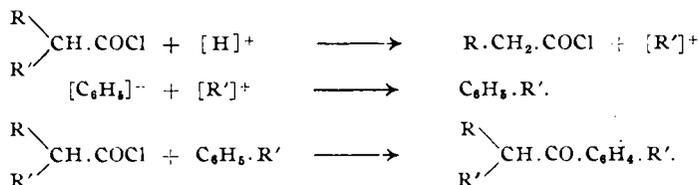
lauroyl]-benzol (X) mittels Aluminiumchlorids kondensieren wollten, erhielten wir statt des erwarteten Ketons X ein untrennbares kohlenstoffreicheres Gemisch von mehreren ketonartigen Verbindungen. Für den Verlauf dieser im Jahre 1940 ausgeführten Versuche fanden wir erst durch eine vor einiger Zeit erschienene Arbeit von J. von Braun und O. Schattner¹¹⁾ eine Erklärung. Diese Autoren fanden, daß die Chloride der Dialkyllessigsäuren der allgemeinen Formel XI (mit Ausnahme der Isobuttersäure) in Gegenwart von



Benzol durch Aluminiumchlorid derart umgesetzt werden, daß man neben den normalen Umsetzungsprodukten XII die höhersiedenden Ketone XIII erhält. Es entstehen also bei der Umsetzung von α -Äthyl-lauroylchlorid mit Benzol in Gegenwart von AlCl_3 nicht nur das Keton X, sondern auch die höheren Homologen XIV und XV.



Die Verhältnisse scheinen uns bei diesen neuen Reaktionstypen noch verwickelter zu sein als von Braun und Schattner angenommen. U. E. beruhen diese Erscheinungen letzten Endes wahrscheinlich auf Radikal- bzw. Protonwanderungen im Sinne des folgenden Schemas (vorausgesetzt, daß die vorgeschlagene Umlagerung der Ketonbildung vorangeht):



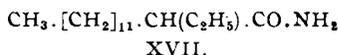
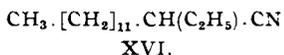
Dementsprechend müßten die niedrigsiedenden Fraktionen der Ketonmische außer dem normalen Reaktionsprodukt XII noch das Isomere $\text{R} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{R}'$ enthalten. Daß von Braun und Schattner solche Körper nicht isoliert oder erwähnt haben, erklärt sich zwanglos durch die gleichen Siedepunkte solcher Isomerenpaare. Tatsächlich haben wir beobachtet, daß solche Gemische sich nicht mit der berechneten Menge Natriumamid vollständig alkylieren lassen.

Wir haben danach für die Synthese des Amids VI die wichtige, jedoch noch ziemlich wenig bekannte Reaktion von K. Ziegler und H. Ohlinger¹²⁾

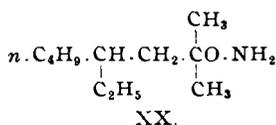
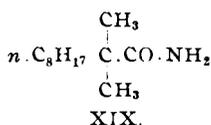
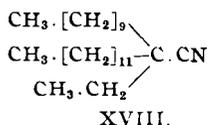
¹¹⁾ B. 74, 22 [1941].

¹²⁾ A. 495, 84 [1932].

angewandt, nach welcher aliphatische Nitrile bei gleichzeitiger Gegenwart von Natriumamid und Alkylhalogeniden sich mit guten Ausbeuten substituieren lassen. Das durch Entwässerung von α -Äthyl-myristinsäureamid (XVII) mittels P_2O_5 gewonnene α -Äthyl-myristinsäurenitril (XVI) setzt sich

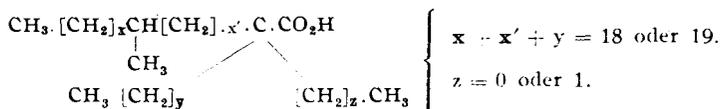


in Gegenwart von feinverteiltem Natriumamid mit *n*-Decylbromid zum Äthyl-*n*-decyl-*n*-dodecyl-essigsäurenitril (XVIII) um. Dieses wird durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge glatt in das entsprechende Amid VI verwandelt.



Diese bei 87° schmelzende Verbindung erwies sich nun als vollkommen verschieden von dem bei 45° schmelzenden, natürlichen Phthionsäureamid. Die von Robinson für die Phthionsäure vorgeschlagene Formel III kommt somit in Wegfall.

Für die Aufstellung einer als Arbeitshypothese geltenden neuen Phthionsäureformel erscheint es uns nicht uninteressant, daß alle von uns dargestellten Trialkylessigsäureamide^{8) 9) 13)} gleichmäßig oberhalb 50° schmelzen (z. B. Schmp. des α, α -Dimethyl-decylsäureamids (XIX) 59°), während das α, α -Dimethyl- γ -äthyl-caprylsäureamid (XX) flüssig ist. Dementsprechend muß die Hauptkette der Phthionsäure mindestens einmal verzweigt sein, was mit den oben dargelegten Erfahrungen von Spielman und Anderson⁵⁾ in Übereinstimmung steht und durch das folgende Schema wiedergegeben werden soll:



Unsere nächste Aufgabe liegt somit in der Identifizierung der Spielman-Andersonschen Undecylsäure durch Synthese und der Verwendung einer solchen Verbindung zum Aufbau von Phthionsäure selbst, oder von Phthionsäuremodellen. Versuche in dieser Richtung sind schon begonnen.

Beschreibung der Versuche.

α -Äthyl-laurinsäure (IX): 75 g Äthyl-malonsäureester werden mit 13.5 g in 100 ccm Toluol gepulvertem Kalium umgesetzt; nach dem Verschwinden des Metalls fügt man 80 g *n*-Decylbromid hinzu, erhitzt die Mischung 20 Stdn. zum Sieden, gießt in schwach essigsäures Wasser und behandelt wie gewöhnlich. Der Äthyl-*n*-decyl-malonsäureäthylester stellt eine farblose, fast geruchlose Flüssigkeit, Sdp.₁₅ $195-200^\circ$, dar. Die zugehörige, durch alkalische Verseifung entstehende Malonsäure, ein dickes Öl, läßt sich durch Überdestillieren im Vak. decarboxylieren. Die mit Myristinsäure iso-

¹³⁾ Mentzer, Buu-Hoï u. Cagniant, Bull. Soc. chim. France [5] 10, 141 [1943].

mere Monocarbonsäure (40 g) ist ein zähes, nicht krystallisierbares Öl. Sdp.₁₄ 180—185°.

$C_{14}H_{28}O_2$ (228). Ber. C 73.69, H 12.28. Gef. C 73.57, H 12.43.

Das flüssige, farblose Säurechlorid (35 g), das wir durch 3-stdg. Kochen von 36 g IX mit 25 g in 100 ccm Chloroform gelöstem Thionylchlorid erhielten, zeigt den Sdp.₁₃ 155—157°. Es setzt sich mit konz., wäbr. Ammoniak zum entsprechenden Amid um, das aus Benzol + Ligroin in feinen, glänzenden Nadeln krystallisiert. Schmp. 108°.

$C_{14}H_{29}ON$ (227). Ber. N 6.16. Gef. N 6.11.

Die Umsetzung des Chlorids (30 g) mit Benzol (100 ccm) in Gegenwart von $AlCl_3$ (25 g) liefert selbst bei 0° kein einheitliches Keton. Vielmehr erhielt man ein ab 200°/14 mm destillierendes, zähes Gemisch von den schon oben beschriebenen Eigenschaften.

α -Äthyl-myristinsäurenitril (XVI): Die bereits bekannte α -Äthyl-myristinsäure¹⁴⁾ haben wir über den Äthyl-*n*-dodecyl-malonsäureäthylester (Sdp.₁₅ 214—218°) erhalten. Die entsprechende Malonsäure scheidet sich aus niedrigsiedendem Petroläther in schönen, glänzenden Blättchen vom Schmp. 78° aus. Die α -Äthyl-myristinsäure krystallisiert aus Petroläther in weichen Nadeln vom Schmp. 30° (Stanley, Jay und Adams geben Schmp. 23° an). Das Amid stellt man über das farblose, ziemlich viscosse Säurechlorid, Sdp.₂₄ 192—195°, dar; seidige Nadelchen, Schmp. 106.5° (aus Benzol + Ligroin). 20 g dieses Amids wurden mit 25 g P_2O_5 innig verrieben und das erhaltene Gemisch vorsichtig im Vak. gleichmäßig erhitzt; das überdestillierte Nitril XVI wurde in Gegenwart von kleinen Mengen P_2O_5 rektifiziert. Wasserhelle Flüssigkeit. Sdp.₂₁ 180—185°. Ausb. 14 g.

$C_{16}H_{31}N$ (237). Ber. N 5.90. Gef. N 6.12.

Äthyl-*n*-decyl-*n*-dodecyl-essigsäurenitril (XVIII): Eine Lösung von 14 g α -Äthyl-myristinsäurenitril und 14 g *n*-Decylbromid in 100 ccm wasserfreiem Toluol wurde kochend ganz allmählich mit 3 g fein gepulvertem NH_2Na versetzt. Nach dem Aufhören der NH_3 -Entwicklung wurde das Reaktionsprodukt in Wasser gegossen und die Toluolschicht gründlich mit konz. Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach der Entfernung des Toluols und fraktionierter Destillation des Rückstandes erhielt man neben den Ausgangsprodukten ein zähes, mit kleinen Mengen einer festen Verunreinigung durchsetztes Öl; nach dem Abfiltrieren und nochmaliger Destillation erhielt man 6 g einer blaßgelblichen Flüssigkeit, Sdp.₂₁ 225°, die nicht zum Erstarren zu bringen ist und sich sehr schwer in Alkohol löst.

$C_{26}H_{51}N$ (377). Ber. C 82.76, H 13.8, N 3.71. Gef. C 82.45, H 14.14, N 3.76.

Äthyl-*n*-decyl-*n*-dodecyl-essigsäureamid (VI): 6 g Nitril wurden 3 Tage mit einem großen Überschuß alkohol. Kalilauge gekocht. Nach dem Verjagen des Alkohols nimmt man den Rückstand in Äther auf, wäscht den äther. Auszug mit Wasser, trocknet ihn über $MgSO_4$ und dunstet den Äther ab. Der Rückstand erstarrt nach dem Abkühlen zu einem farblosen Kuchen; nach dem Umkrystallisieren aus Benzol erhält man farblose, wachsartige Schuppen. Schmp. 87°.

$C_{26}H_{53}ON$ (395). Ber. C 79.0, H 13.41, N 3.54. Gef. C 78.76, H 13.80, N 3.82.

¹⁴⁾ Stanley, Jay u. R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 1261 [1929].