

30 Min. hydriert. Als mobile Phase diente *n*-Butanol, gesättigt mit wäbr. 1.5*n* NH₃. Nach 8stdg. Entwickeln und Trocknen bei Raumtemperatur wurde mit verd. Wasserstoffperoxyd, dann mit Stärkelösung besprüht: Blaufärbung durch Jod, gebildet durch Reduktion des Kaliumjodats zu Kaliumjodid und nachfolgende Oxydation.

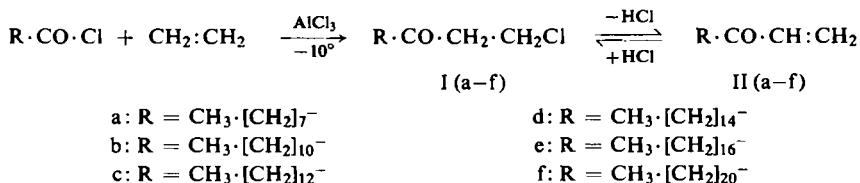
HANS PAUL KAUFMANN und WALTER STAMM

Die Synthese langkettiger Fettsäuren II: Geradkettige Alkansäuren *)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Universität Münster (Westf.)
(Eingegangen am 27. Juni 1958)

Zur Kettenverlängerung von Fettsäuren werden deren Chloride an Äthylen angelagert zu Alkyl- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ketonen und diese durch Abspaltung von Chlorwasserstoff in die entsprechenden Vinylketone übergeführt, die durch Permanganat-Oxydation α -Keto-fettsäuren liefern. Aus den Alkyl- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ketonen erhält man über die Alkyl- $[\beta$ -cyan-äthyl]-ketone die γ -Keto-fettsäuren, mit Hilfe von Natrium-malonester δ -Keto-fettsäuren. Durch Reduktion der Ketosäuren werden die Fettsäuren mit entsprechend verlängerter Kette gewonnen.

Bei der Anlagerung der Chloride niedrigmolekularer Fettsäuren, insbesondere von Acetylchlorid, an Olefine entstehen mit meist schlechter Ausbeute und in schwer zu reinigender Form flüssige, chlorhaltige Ketone¹⁾. Dagegen erhielten wir aus den Fettsäurehalogeniden C₉ bis C₂₂ feste, durch Umkristallisation zu reinigende Stoffe, die z. T. leicht Halogenwasserstoff abspalten:

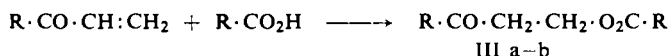


*) Studien auf dem Fettgebiet, 207. Mitteil.; 206. Mitteil.: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges., im Druck.

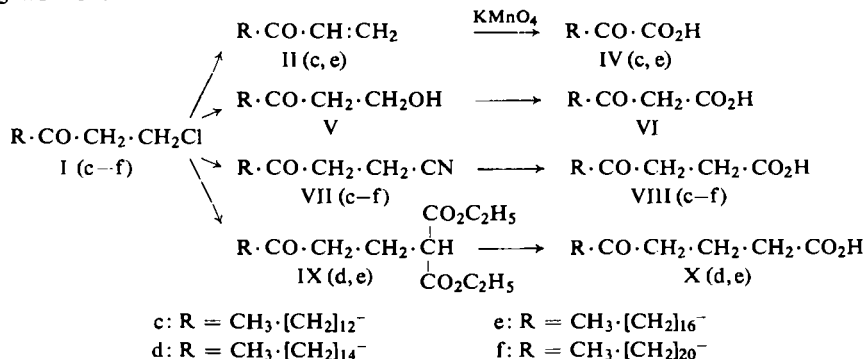
¹⁾ J. KONDAKOW, Bull. Soc. chim. France [3] 7, 576 [1892]; Ref.: Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 309 [1894]; S. KRAPIWIN, C. 1910 I, 1336; M. G. DARZENS, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 150, 707 [1910]; J. F. NORRIS und H. B. COUCH, J. Amer. chem. Soc. 42, 2329 [1920]; R. H. CARROLL und G. B. L. SMITH, J. Amer. chem. Soc. 55, 370 [1933]; J. R. CATCH, D. F. ELLIOTT, D. H. HEY und E. R. H. JONES, J. chem. Soc. [London] 1948, 278; H. M. E. CARDWELL und F. J. MCQUILLIN, ebenda 1949, 714; I. HEILBRON, E. R. H. JONES und M. JULIA, ebenda 1949, 1430; K. BOWDEN und P. N. GREEN, ebenda 1952, 1164; G. BADDELEY, H. T. TAYLOR und W. PICKLES, ebenda 1953, 124; s. auch Schering-Kahlbaum A.G. übert. v. W. SCHOELLER und C. ZÖLLNER, Amer. Pat. 1737203; C. 1930 II, 1133; Amer. Pat. 2137664; C. 1939 I, 3435.

Oberhalb von 0° entstehen die Vinylketone IIa–f, die sich unter der Einwirkung des Aluminiumchlorids teilweise polymerisieren. Sie werden ohne Polymerisation in reiner Form erhalten, wenn man die Chlorketone destilliert oder in Lösung über eine schwach basische Aluminiumoxyd-Säule filtriert. So spaltet Undecyl-[β-chlor-äthyl]-keton (Ib) zwischen 90° und 100° quantitativ Chlorwasserstoff ab, und bei weiterem Erhitzen destilliert reines Undecyl-vinyl-keton (IIb) über. Auch Tridecyl-vinyl-keton (IIc) läßt sich im Hochvakuum destillieren. Die höheren homologen Ketone kristallisierten wir aus wenig tiefsiedendem Petroläther um.

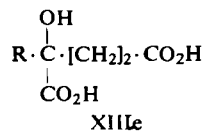
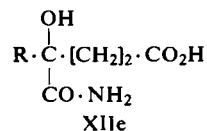
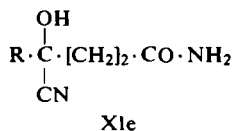
Aus den Destillationsrückständen der Alkyl-[β-chlor-äthyl]-ketone konnten wir die [β-Oxo-alkyl]-ester IIIa–b isolieren, die wahrscheinlich in Analogie zu der von uns bei Äthynyl-ketonen beobachteten Reaktion²⁾ durch Anlagerung überschüssiger Fettsäure an die Vinylketone entstanden sind:



Die Ketosäuren IV, VI, VIII und X werden über die folgenden Reaktionsschritte gewonnen:



Die Umsetzung der Chloräthylketone mit Kaliumcyanid verläuft am besten unter Zusatz von etwas Kaliumjodid. Die intermediär gebildeten Alkyl-[β-jod-äthyl]-ketone gehen mit guter Ausbeute in die beständigen Alkyl-[β-cyan-äthyl]-ketone über. Ohne Kaliumjodid-Zusatz treten infolge der langsamen Umsetzung Nebenreaktionen auf; die Aufarbeitung liefert z. B. das durch Verseifung des Ketonitrils VIIe und Anlagerung von Cyanwasserstoff an die Ketogruppe gebildete Cyanhydrin XIe, das mit konz. Kalilauge XIIe, mit konz. Schwefelsäure XIIIe ergibt:



²⁾ H. P. KAUFMANN und W. STAMM, Fette, Seifen einschl. Anstrichmittel 59, 946 [1957].

Diese Reaktionen zeigen die mannigfaltige Verwendbarkeit der durch die Addition der Fettsäurechloride an Äthylen gebildeten Chloräthyl- bzw. Vinylketone. Aus den Ketosäuren, die nach H. P. KAUFMANN und W. H. NITSCH³⁾ unter Verwendung von 70-proz. Essigsäure als mobile Phase leicht papierchromatographisch analysiert werden können, wurden durch Reduktion nach WOLFF-KISHNER die entsprechenden gesättigten Säuren gewonnen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

Tridecyl-[\beta-chlor-äthyl]-keton (Ic)

a) Aus *Myristinsäurechlorid*: Zu 36 g frisch dest. *Myristinsäurechlorid* in 50 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff gibt man 3 g gepulvertes, wasserfreies Aluminiumchlorid und leitet nach dessen Auflösung unter Eis/Kochsalz-Kühlung trockenes Äthylen ein. Bei -10° werden unter Rühren während einer Stde. insgesamt 15 g feines Aluminiumchlorid zugegeben; anschließend wird noch 2 Stdn. bei -5° Äthylen durchgeleitet. Das während der Reaktion langsam erstarrende Gemisch taut man bei Raumtemperatur auf und gießt ohne Verzug auf fein verteiltes, mit Salzsäure angesäuertes Eis/Kochsalz-Gemisch. Das anfallende schnee-weiße Produkt wird gut mit der sauren Eis/Kochsalz-Mischung durchgerührt. Danach nimmt man in Äther auf, wäscht im Scheidetrichter mit eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung, Natriumchloridlösung sowie mit dest. Wasser aus und trocknet die Ätherlösung über geglühtem Natriumsulfat. Nach Abdunsten des Äthers bleibt ein helles Öl zurück, das bald durchkristallisiert (Schmp. 32° (Kofler)). Nach Trocknen i. Vak. ergibt die Chlorbestimmung 11.5 % Cl, einem Gehalt von etwa 90 % Chloräthyl-keton entsprechend. Die Verunreinigung stört bei weiteren Umsetzungen nicht. Ein Teil wird einige Male bei 30° aus Aceton umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 34° (Kofler).

$C_{16}H_{31}ClO$ (274.9) Ber. C 69.90 H 11.26 Cl 12.90 Gef. C 69.98 H 11.38 Cl 12.40

b) Aus *Tridecyl-vinyl-keton (IIc)*: In die absol. ätherische Lösung von 1 g *IIc* leitet man bei $0-10^\circ$ trockenen Chlorwasserstoff ein und läßt im Dunkeln bei Raumtemperatur 24 Stdn. verschlossen stehen. Ohne Temperaturerhöhung wird dann die äther. Salzsäure sorgfältig i. Vak. abdestilliert. Schneeweiße Kristalle vom Schmp. 33° (Kofler), nach vorsichtigem Umlösen aus etwas absol. Aceton und Trocknen i. Vak. bei 20° .

$C_{16}H_{31}ClO$ (274.9) Ber. Cl 12.90 Gef. Cl 12.86

Pentadecyl-[\beta-chlor-äthyl]-keton (Id): Zu 28 g *Palmitinsäurechlorid* in 60 ccm absol. Schwefelkohlenstoff fügt man bei -10° unter gleichzeitigem Durchleiten trockenen Äthylens und kräftigem Rühren innerhalb 1 Stde. 14 g fein pulverisiertes, wasserfreies Aluminiumchlorid und setzt das Durchleiten des Äthylens noch 1 Stde. bei -5° bis 0° fort. Nachdem sich alles Aluminiumchlorid gelöst hat, wird die Reaktionslösung plötzlich fest. Man taut dann kurz bei 10° auf und rührt unverzüglich in salzsaures Eiswasser ein. Die Aufarbeitung wie bei *Ic* liefert fast farbloses, krist. *Id* vom Schmp. $43-44^\circ$ (Kofler).

$C_{18}H_{35}ClO$ (302.9) Ber. Cl 11.60 Gef. Cl 11.10

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Octyl-[\beta-chlor-äthyl]-keton (Ia): Sdp._{0,5} $80-81^\circ$; n_D^{20} 1.445.

$C_{11}H_{21}ClO$ (204.8) Ber. Cl 17.20 Gef. Cl 16.80

³⁾ Fette, Seifen einschl. Anstrichmittel 56, 154 [1954]; 57, 473 [1955].

*) Schmp. unkorrigiert.

*Heptadecyl-[\beta-chlor-äthyl]-keton (Ie)**: Schmp. 52°.

$C_{20}H_{39}ClO$ (331.0) Ber. C 72.57 H 11.88 Cl 10.71 Gef. C 72.98 H 12.07 Cl 10.34

*Heneicosyl-[\beta-chlor-äthyl]-keton (If)**: Schmp. 61°.

$C_{24}H_{47}ClO$ (387.1) Ber. C 74.47 H 12.24 Cl 9.16 Gef. C 74.95 H 12.46 Cl 8.81

Als Nebenprodukte der Äthylen-Anlagerung wurden aus den Destillationsrückständen der rohen Alkyl-[\beta-chlor-äthyl]-ketone nach mehrfacher Umkristallisation aus niedrigsiedendem Petroläther farblos und kristallin isoliert:

Pelargonsäure-[\beta-oxo-undecylester] (IIIa): Schmp. 51.5° (Kofler).

λ_{max} (in Hexan): 218 m μ , $\epsilon = 700$; 283 m μ , $\epsilon = 27$.

$C_{20}H_{38}O_3$ (326.5) Ber. C 73.75 H 11.62 O 14.68 VZ 172 JZ 0

Gef. C 73.72 H 11.75 O 14.48 VZ 178 JZ 0

Mol.-Gew. (kryoskop. in Benzol) 320

Laurinsäure-[\beta-oxo-myristylester] (IIIb): Schmp. 66.5° (Kofler).

λ_{max} (in Hexan): 210 m μ , $\epsilon = 700$; 283 m μ , $\epsilon = 28$.

$C_{26}H_{50}O_3$ (410.3) Ber. C 75.90 H 12.20 VZ 137 JZ 0

Gef. C 75.82 H 12.25 VZ 140 JZ 0

Tridecyl-vinyl-keton (IIc): Die Lösung von 10 g rohem *Ic* in 50 ccm Chloroform gibt man auf eine vorher mit dem gleichen Lösungsmittel behandelte Säule mit Al_2O_3 (nach BROCKMANN, schwach basisch; Länge der Säule ca. 30 cm, Durchmesser ca. 2.5 cm). Die Wanderung läßt sich mit der Fluoreszenz-Lampe verfolgen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. werden 9 g eines farblosen Produktes erhalten, dessen Schmp. um 20° liegt. Durch längeres Eluieren der Säule mit Chloroform lassen sich aus der letzten Fraktion etwa 0.4 g einer höherschmelzenden, krist. Substanz isolieren, nach dem Umkristallisieren aus tief-siedendem Petroläther bei 68–69° schmelzend und chlorfrei.

Die 9 g Hauptprodukt (Schmp. um 20°) werden durch Hochvak.-Destillation gereinigt. Hauptfraktion: Sdp._{0.5} 108–110°. Farbloses Öl, das bald kristallisiert und chlorfrei ist. 8 g *Tridecyl-vinyl-keton (IIc)* vom Schmp. 26° (n. Kofler), 29° (n. Thiele); n_D^{22} : 1.4525, n_D^{20} : 1.4512. λ_{max} (in Hexan): 206 m μ , $\epsilon = 8520$; 333 m μ , $\epsilon = 25.3$.

$C_{16}H_{30}O$ (238.5) Ber. C 80.80 H 12.60 JZ 106.4

Gef. C 80.68 H 12.71 JZ 106.4 (n. Kaufmann)

Auf ähnliche Weise wurden gewonnen:

Octyl-vinyl-keton (IIa): Sdp._{0.5} 75–80°, n_D^{21} : 1.4441.

$C_{11}H_{20}O$ (168.4) Ber. JZ 150 Gef. JZ 147

Undecyl-vinyl-keton (IIb): Sdp._{0.5} 92–94°, n_D^{22} : 1.4495, Schmp. um 15°.

$C_{14}H_{26}O$ (210.4) Ber. JZ 120 Gef. JZ 119

α -Oxo-pentadecansäure (IVc): In die Lösung von 1.5 g *IIc* in 80 ccm Aceton (p.a.) werden bei Raumtemperatur unter Rühren innerhalb von 5 Stdn. 6 g feinst gepulvertes Kaliumpermanganat in kleinen Teilen eingetragen. Zur vollständigen Oxydation wird noch 15 Stdn. bei 20° und $\frac{1}{2}$ Stde. bei 40° gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung läßt sich 1 g *IVc* gewinnen, das nach Umkristallisation und gutem Trocknen bei 70.5° schmilzt.

$C_{15}H_{28}O_3$ (256.0) Ber. SZ 219.2 Gef. SZ 219.9

*¹) Nach Versuchen von K. H. KOCH, Diplomarbeit, Univ. Münster 1957.

α-Oxo-nonadecansäure (IVe): Aus *Heptadecyl-vinyl-ke-ton (IIf)*, Schmp. 41°, erhält man durch Permanganat-Oxydation bei 20° *IVe* vom Schmp. 75°.

$C_{19}H_{36}O_3$ (312.5) Ber. SZ 180 Gef. SZ 181

Tridecyl-[β-cyan-äthyl]-ke-ton (VIIc): Zur Lösung von 14 g Natriumjodid in 50 ccm Aceton gibt man 10 g *Ic* und erwärmt auf dem Wasserbad 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert, mit etwas Aceton nachgespült und das Aceton i. Vak. verdampft. Das zurückbleibende Jodäthylketon wird in 100 ccm Methanol mit 6 g *Kaliumcyanid* 18 Stdn. erhitzt, das Methanol bei Normaldruck abdestilliert, der Rückstand in Äther gelöst, die äther. Lösung mehrmals mit Natriumchloridlösung gewaschen, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt.

Das schwach gelbe, rohe Ketonitril liefert durch Umkristallisieren aus tiefsiedendem Petroläther 7 g farblose, große Schuppen vom Schmp. 53.5° (Kofler).

$C_{17}H_{31}NO$ (265.5) Ber. N 5.25 Gef. N 5.18

γ-Oxo-heptadecansäure (VIIIc): 4 g *VIIc*, in 30 ccm Methanol gelöst, erhitzt man mit der Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd in 4 ccm Wasser und 10 ccm Methanol 14 Stdn. unter Rückfluß, destilliert das Methanol bei Normaldruck ab und löst das Kaliumsalz in warmem Wasser. Aus der klaren Lösung wird durch Einrühren von verd. Salzsäure die freie Ketsäure abgeschieden, die man zur Reinigung in Äther aufnimmt, im Scheidetrichter mit verd. Salzsäure und einige Male mit Natriumchloridlösung schüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers erhält man aus Eisessig 3.5 g *γ-Oxo-heptadecansäure (VIIIc)* in schneeweißen Kristallschuppen vom Schmp. 98.5–99.0° (Kofler) (aus Essigester).

$C_{17}H_{32}O_3$ (284.5) Ber. C 71.70 H 11.22 SZ 197.8 Gef. C 71.33 H 11.16 SZ 197.6

Äthylester: Schmp. 34° (Kofler).

$C_{19}H_{36}O_3$ (312.6) Ber. VZ 179.6 Gef. VZ 179.5

Heptadecansäure: 3 g *VIIIc* werden mit der Lösung von 1.25 g Natrium und 1 g *Hydrazinhydrat* in 20 ccm Äthylenglykol 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt und nach Abdestillieren des überschüss. Hydrazinhydrats noch 15 Stdn. bei 190° gehalten. Nach Abkühlen und Ansäuern mit HCl erhält man etwa 90 % d. Th. der gesättigten Fettsäure, die 2mal umkristallisiert wird: Schmp. 63°.

$C_{17}H_{34}O_2$ (270.4) Ber. SZ 207.6 Gef. SZ 207.2

γ-Oxo-nonadecansäure (VIIIId): Aus *Id* läßt sich in gleicher Weise über das Pentadecyl-[β-cyan-äthyl]-ke-ton (*VIIId*) die *γ-Oxo-nonadecansäure (VIIIId)* vom Schmp. 102–102.5° (Kofler) gewinnen.

$C_{19}H_{36}O_3$ (312.6) Ber. C 73.05 H 11.51 SZ 179.5 Gef. C 73.01 H 11.59 SZ 179.3

Das *Heptadecyl-[β-cyan-äthyl]-ke-ton (VIIe)* vom Schmp. 72° (aus Petroläther) erhält man aus *Ie* über das Jodäthyl-ke-ton (Schmp. 60°).

$C_{21}H_{39}NO$ (321.5) Ber. C 78.44 H 12.23 N 4.36 Gef. C 78.17 H 12.01 N 4.59

γ-Hydroxy-γ-cyan-heneikosansäureamid (XIe): Schmp. 141° (aus Äthanol/Toluol).

$C_{22}H_{42}N_2O_2$ (366.6) Ber. C 72.08 H 11.54 N 7.64

Gef. C 71.92 H 11.44 N 7.49 Mol.-Gew. 360 (RAST)

γ-Hydroxy-γ-aminoformyl-heneikosansäure (XIIe): Schmp. 95° (aus Eisessig).

$C_{22}H_{43}NO_4$ (385.6) Ber. C 68.53 H 11.24 N 3.63 SZ 146

Gef. C 68.11 H 11.15 N 3.65 SZ 147

α-Hydroxy-α-heptadecyl-glutarsäure (XIIIe): Schmp. 166° (aus Eisessig).

$C_{22}H_{42}O_5$ (386.6) Ber. C 68.35 H 10.95 SZ 290 JZ 0

Gef. C 68.63 H 11.08 SZ 281 JZ 0

γ-Oxo-heneikosansäure (VIIIe): Schmp. 104° (aus Eisessig).

$C_{21}H_{40}O_3$ (340.5) Ber. C 74.07 H 11.81 SZ 165 Gef. C 74.05 H 11.73 SZ 165

Äthylester: Schmp. 48° (aus Äthanol/Wasser).

$C_{23}H_{44}O_3$ (368.6) Ber. C 74.94 H 12.03 VZ 152.2 Gef. C 74.80 H 12.11 VZ 151.0

γ-Oxo-heneikosansäure-äthylester-2,4-dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 59° (aus Äthanol/Methanol).

$C_{29}H_{48}N_4O_6$ (557.7) Ber. C 62.45 H 8.67 N 10.05 Gef. C 62.55 H 8.82 N 10.37

γ-Oxo-pentakosansäure (VIIIf): Aus *Heneikosyl-[β-chlor-äthyl]-keton (If)* erhält man über *Heneikosyl-[β-cyan-äthyl]-keton (VIIIf)* vom Schmp. 77°

$C_{25}H_{47}NO$ (377.6) Ber. C 79.51 H 12.55 N 3.71 Gef. C 79.32 H 12.67 N 3.85

die *γ-Oxo-pentakosansäure (VIIIf)* vom Schmp. 107.5° (aus Eisessig).

$C_{25}H_{48}O_3$ (396.6) Ber. C 75.70 H 12.20 SZ 141.5 Gef. C 75.94 H 12.46 SZ 141.6

δ-Oxo-dokosansäure (δ-Oxo-behensäure) (Xe): 9.4 g *Heptadecyl-[β-jod-äthyl]-keton* werden in 100 ccm absol. Äthanol gelöst und mit *Natrium-malonester*, bereitet aus 0.55 g Natrium, 12 ccm absol. Äthanol und 5 g Malonsäure-diäthylester, versetzt. Man kocht 2 Stdn. unter Rückfluß und verdampft anschließend den Alkohol i. Vak. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, gut mit Wasser gewaschen, die Ätherphase getrocknet und der Äther abdestilliert. Der krist. Rückstand wird 16 Stdn. mit konz. Kalilauge gekocht, danach mit Äther ausgeschüttelt und aus der Seifenlösung mit Mineralsäure die Fettsäure ausgefällt, die man in Äther aufnimmt. Der nach Trocknen der Ätherlösung und Abdampfen des Äthers erhaltene, bei 114° schmelzende Rückstand wird 1/2 Stde. auf 190° erhitzt und aus Eisessig unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert: 5.5 g *δ-Oxo-behensäure* vom Schmp. 97°.

$C_{22}H_{42}O_3$ (354.5) Ber. C 74.52 H 11.94 SZ 158 Gef. C 74.75 H 11.96 SZ 157

Behensäure erhält man durch Reduktion nach Wolff-Kishner. Schmp. 80°.

$C_{22}H_{44}O_2$ (340.7) Ber. SZ 164 Gef. SZ 163

δ-Oxo-eikosansäure (δ-Oxo-arachinsäure) (Xd): Umsetzung von *Pentadecyl-[β-jod-äthyl]-keton* mit *Natrium-malonester* und anschließende Decarboxylierung ergibt *Xd* vom Schmp. 93°.

$C_{20}H_{38}O_3$ (326.5) Ber. C 73.57 H 11.73 SZ 171.8 Gef. C 73.69 H 11.80 SZ 171.0