

## GERNOT GRIMMER und JOACHIM KRACHT

## Notiz über die Synthese ungeradzahlicher ungesättigter Fettsäuren

Aus dem Institut für Organische Chemie, Abteilung für Biochemie,  
und dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg

(Eingegangen am 12. Juni 1963)

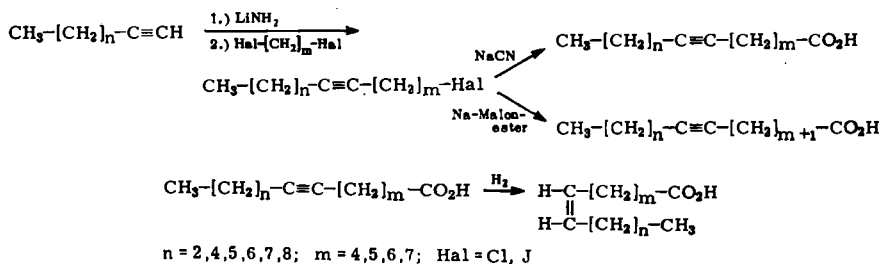
Bei der Prüfung eines Fettsäuregemisches aus Rindermuskel und Rindertalg an einem tierischen Entzündungsmodell waren die *cis*-9-Heptadecensäure und *cis*-9-Pentadecensäure aufgefallen<sup>1)</sup>. Da sie im Hauttaschengranulom-Test der Ratte nach H. SELYE<sup>2)</sup> deutliche Wirkung zeigen, ließen sie sich mit Hilfe dieses Testes rein isolieren.

Um einen Zusammenhang zwischen der Konstitution verschiedener Fettsäuren und ihrer Wirkung auf das durch Crotonöl induzierte Hauttaschengranulom der Ratte zu erkennen, wurde eine größere Zahl gesättigter und ungesättigter Säuren unterschiedlicher Kettenlänge auf diese Weise geprüft. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde eine Reihe ungeradzahlicher ungesättigter Fettsäuren benötigt, die bisher unbekannt waren. Über ihre Synthese soll im folgenden berichtet werden.

Bei der Herstellung dieser Säuren war es wichtig, daß reine *cis*-Formen entstehen, da ihre Isolierung aus einem Gemisch der *cis*- und *trans*-Isomeren nach den üblichen Methoden nicht gelingt. Reine *cis*-Fettsäuren erhält man durch Hydrierung entsprechender dreifach ungesättigter Säuren mit Raney-Nickel in Methanol/Pyridin. Bei der Kontrolle des Hydrierungsproduktes (Methylester) ist die *trans*-Bande von olefinischen Verbindungen (963/cm) nicht nachzuweisen. Man darf daher annehmen, daß der Gehalt an *trans*-Fettsäuren unter 3 Prozent liegt. Auch der Anteil der durch Überhydrierung entstandenen gesättigten Säuren ist sehr klein, wie der zeitliche Verlauf der Wasserstoffaufnahme erkennen läßt.

So ist z. B. die Hydrierung von 5 mMol 7-Pentadecensäure in 25 ccm Methanol/3 ccm Pyridin zu *cis*-7-Pentadecensäure in 10 Minuten beendet. Nach weiteren 10 Minuten werden nur noch etwa 2 Prozent der zuerst verbrauchten Wasserstoffmenge aufgenommen, die der Hydrierung der Doppelbindung entsprechen. Eine gaschromatographische Kontrolle bestätigt diesen Befund.

Die benötigten dreifach ungesättigten Säuren wurden durch Umsetzung der Lithiumsalze monosubstituierter Acetylene mit  $\alpha,\omega$ -disubstituierten Halogenalkanen in Dioxan<sup>3)</sup> und anschließende Einführung einer Carboxylgruppe in guten Ausbeuten nach folgendem Schema erhalten:



1) G. GRIMMER, J. KRACHT und R. TSCHESCHE, *Naturwissenschaften* **48**, 718 [1961].

2) *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **82**, 328 [1953].

3) H. H. SCHLUBACH und K. REPENNING, *Liebigs Ann. Chem.* **614**, 37 [1958].

Auf ersterem Syntheseweg waren folgende Säuren zugänglich: *cis*-9-Tridecen-, *cis*-6-Pentadecen-, *cis*-7-Pentadecen-, *cis*-9-Pentadecen-, *cis*-7-Heptadecen-, *cis*-8-Heptadecen-, *cis*-9-Heptadecen- und *cis*-9-Nonadecensäure. *cis*-9-Tridecen-, *cis*-9-Pentadecen- und *cis*-9-Heptadecensäure wurden außerdem durch Decarboxylierung entsprechend substituierter Malonsäuren, der 8-Dodecin-, 8-Tetradecin- und 8-Hexadecin-dicarbonsäure-(1.1) gewonnen. Beide Verfahren lieferten identische Verbindungen in gleichwertiger Ausbeute.

Mit Ausnahme von *cis*-9-Heptadecensäure sind die genannten Fettsäuren bisher nicht beschrieben. Die Herstellung dieser Verbindung auf anderem Wege ist von D. E. AMES und R. E. BOWMAN<sup>4)</sup> angegeben worden. Bei der Überprüfung der beschriebenen Synthese von *cis*-9-Heptadecensäure erwies sich das erhaltene Produkt als stark verunreinigt durch gleichzeitig entstandene *trans*-Form.

Durch Überleiten nitroser Gase bei Raumtemperatur wird *cis*-9-Heptadecensäure in ein Gemisch aus etwa 70% *trans*- und 30% *cis*-Form verwandelt, aus dem sich durch Umkristallisieren leicht reine *trans*-9-Heptadecensäure gewinnen läßt. Sie schmilzt in Übereinstimmung mit den Literaturangaben<sup>4)</sup> bei 37.5–37.7°. Ein Gemisch aus 4 Teilen *cis*- und 1 Teil *trans*-9-Heptadecensäure besitzt den von AMES und BOWMAN<sup>4)</sup> angegebenen höheren Schmelzpunkt.

Die gaschromatographische Überprüfung der Methylester der synthetisierten 9-Tridecin-, 6-Pentadecin-, 7-Pentadecin-, 9-Pentadecin-, 7-Heptadecin-, 8-Heptadecin-, 9-Heptadecin- und 9-Nonadecinsäure ergab, daß in allen Fällen der Anteil der Verunreinigungen unter 1 Prozent lag.

Wir danken Herrn Prof. E. JANTZEN und Herrn U. TROLL, Abteilung für Angewandte Chemie, Institut für Anorganische Chemie der Universität Hamburg, für die gaschromatographische Untersuchung. Über die Retentionen der oben genannten Methylester wird von ihnen im Rahmen einer umfassenden Publikation über „Relative Retentionsvolumina von Fettsäure-methylestern“ berichtet werden.

Unser Dank gilt auch Herrn Dr. G. POPPEL, Frau J. LIPP und Frä. R. WALTER für ihre sorgfältige Mitarbeit bei den präparativen Arbeiten sowie Herrn ROSE, Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg, für die Aufnahme der IR-Spektren.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### 1-Halogen-alkine

*1-Chlor-hexadecin*-(8): 124 g (1.00 Mol) *Nonin* (Sdp. 150–152°) werden in 1 l wasserfreiem Dioxan mit 21 g (0.90 Mol) *Lithiumamid* 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stdn. unter Rückfluß gekocht und das entweichende Ammoniak durch einen schwachen Stickstoffstrom in vorgelegte *n* HCl getrieben. Durch Rücktitration läßt sich die Reaktion quantitativ verfolgen. Nach 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stdn. sind 845 ccm (94%) *n* HCl verbraucht. Man läßt in die Reaktionslösung 415 g (1.18 Mol) *1-Chlor-7-jod-heptan* eintropfen, erhitzt 2 Stdn. zum Sieden, äthert nach Zugabe von 2 l Wasser aus, dampft den Äther ab und fraktioniert den Rückstand bei 1.2 Torr über eine Kolonne mit 20–30 theoret. Böden. Nach geringem Vorlauf geht die 1. Fraktion (85 g *1-Chlor-7-jod-heptan*) bei 94–95°, die Hauptfraktion (112 g = 0.44 Mol *1-Chlor-hexadecin*-(8) (bei 138 bis 140° und die darauffolgende (84 g = 0.24 Mol *1-Jod-hexadecin*-(8) bei 164–166° über. Gesamtausb. 0.68 Mol 1-Halogen-hexadecin-(8) (76%, bez. auf LiNH<sub>2</sub>).

*1-Chlor-hexadecin*-(8): C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>Cl (256.9) Ber. Cl 13.81 Gef. Cl 13.6

*1-Jod-hexadecin*-(8): C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>J (348.3) Ber. J 36.44 Gef. J 36.0

*1-Jod-hexadecin*-(8): Die gleiche Ausb. von 70–80% an *1-Jod-hexadecin*-(8) wird bei Verwendung von 530 g (1.50 Mol) *1,7-Dijod-heptan* an Stelle von *1-Chlor-7-jod-heptan* erhalten.

<sup>4)</sup> J. chem. Soc. [London] 1951, 1079.

1.7-Dichlor-heptan reagiert im oben angegebenen Zeitraum nicht mit Lithium-nonin.

Siedepunkte der 1-Halogen-alkine ( $^{\circ}\text{C}/1.0$  Torr)

Alkin	1-Chlor-	1-Jod-	
-undecin-(7)	82—83	108—110	
-tridecin-(7)	106—107	133—135	
-tetradecin-(5)	—	128—130	0.4 Torr
-tetradecin-(6)	115—118	135—137	
-tetradecin-(8)	116—119	135—138	
-pentadecin-(7)	126—128	150—153	
-hexadecin-(6)	138—139	—	
-hexadecin-(7)	140—143	161—164	
-hexadecin-(8)	140—142	159—161	
-heptadecin-(7)	150—152	172—174	
-octadecin-(8)	135—136	155—157	0.1 Torr

Alkincarbonsäuren

**9-Heptadecinsäure:** In einem 2-l-Kolben mit Rückflußkühler werden 160 g (0.46 Mol) 1-Jod-hexadecin-(8) in 500 ccm 92-proz. Äthanol mit 73 g (1.50 Mol) Natriumcyanid in 25 ccm Wasser versetzt. Man erhitzt 5 Stdn. zum Sieden, gibt 100 g (2.50 Mol) NaOH zu und kocht 10 Stdn. unter Rückfluß. Nach Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit 1 l Wasser und 1 l Methanol versetzt, angesäuert und 2mal mit je 800 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Abdampfen des Lösungsmittels liefert 122 g rohe 9-Heptadecinsäure. Das Produkt wird aus 1.2 l Aceton bei  $-35^{\circ}$  umkristallisiert. Man verwendet hierzu eine Glasfalternutsche mit Kühlmantel und hält die Lösung durch geringen Überdruck (schwacher Stickstoffstrom) in der Saugflasche auf der Nutsche. Nach Absaugen der auf  $-35^{\circ}$  abgekühlten Mutterlauge verbleiben 94 g (0.35 Mol, 77%) 9-Heptadecinsäure vom Schmp.  $42.0-42.5^{\circ}$ . Die eingedampfte Mutterlauge wird in 1 l 2n KOH/Methanol (1 : 1) gelöst, 2mal mit 400 ccm Petroläther ausgeschüttelt (Rückstand 8 g), angesäuert und noch 2mal mit je 400 ccm Petroläther extrahiert. Die sauren Anteile liefern nach 2maligem Umkristallisieren 10 g 9-Heptadecinsäure (0.04 Mol) mit Schmp.  $41.8-42.5^{\circ}$ . Gesamtausbe. 86% d. Th.

Bei Verwendung von 1-Chlor-hexadecin-(8) an Stelle der Jodverbindung muß die Reaktionszeit auf 24 Stdn. verlängert werden, um zu ähnlichen Ausbeuten zu gelangen.

Analysen und Schmelzpunkte der Alkincarbonsäuren

Säure	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	Schmp. ( $^{\circ}\text{C}$ )
9-Tridecinsäure	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (210.3)	Ber. 74.24 Gef. 74.02	10.54 10.61	31.0—32.2
6-Pentadecinsäure	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (238.4)	Ber. 75.58 Gef. 75.46	11.00 11.02	25.5—26.3
7-Pentadecinsäure		Gef. 75.39	11.25	36.0—37.5
9-Pentadecinsäure		Gef. 75.66	10.92	34.9—35.7
7-Heptadecinsäure	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (266.4)	Ber. 76.64 Gef. 76.39	11.35 11.42	43.5—44.5
8-Heptadecinsäure		Gef. 76.48	11.50	34.0—34.8
9-Heptadecinsäure		Gef. 76.51	11.38	42.8—43.5
9-Nonadecinsäure	$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2$ (294.5)	Ber. 77.49 Gef. 77.37	11.64 11.72	50.8—52.0

Alkin-dicarbonsäuren-(1.1)

**Hexadecin-(8)-dicarbonsäure-(1.1):** In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 11.5 g (0.50 g-Atom) Natrium durch kräftiges Rühren in 300 ccm absol., siedendem Toluol zu Staub suspendiert. Nach dem Erkalten fügt man 86.5 g (0.54 Mol)

*Malonsäure-diäthylester* in 400 ccm Toluol zu und läßt das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Nach  $\frac{1}{2}$ stdg. Sieden setzt man innerhalb von 2 Stdn. 100.0 g (0.30 Mol) *1-Jod-pentadecin-(7)* unter Rühren zu und läßt weitere 10 Stdn. reagieren. Nach dem Abkühlen wird mit 1 l Wasser versetzt, das Toluol abgetrennt und abdestilliert. Der verbleibende Ester (108.0 g) wird in 800 ccm 95-proz. Methanol unter Zugabe von 115.0 g KOH 2 Stdn. in der Siedehitze verseift, anschließend mit 1.6 l Wasser versetzt und 2 mal mit je 400 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Die wäbr. Phase wird mit 5*n* HCl angesäuert (pH 1) und mit 800 ccm Äther extrahiert.

*Decarboxylierung der Alkindicarbonsäuren zu Alkincarbonensäuren*

Der Trockenrückstand der Ätherphasen wird 2.5 Stdn. auf 150°/22 Torr gehalten und das entstandene Produkt (69.3 g, 0.26 Mol) bei 0.001 Torr (Badtemperatur 170°) destilliert. Die reine Säure schmilzt bei 41–42°. Ausb. 61.3 g (0.23 Mol, 77%, bez. auf eingesetztes Alkinjodid).

Analyse und Schmelzpunkte der Alkin-dicarbonensäuren-(1.1)

Säure	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	Schmp. (°C)
Dodecin-(8)-dicarbonensäure-(1.1)	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> (254.3)	Ber. 66.11 Gef. 65.60	8.72 8.47	90.5–93.5
Tetradecin-(8)-dicarbonensäure-(1.1)	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> (282.4)	Ber. 68.05 Gef. 67.88	9.28 9.28	72.2–74.2
Hexadecin-(8)-dicarbonensäure-(1.1)	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> (310.4)	Ber. 69.64 Gef. 69.53	9.74 9.83	89.0–90.5

*cis-Alkencarbonensäuren*

*cis-9-Heptadecensäure*: 68.9 g (0.26 Mol) *9-Heptadecensäure* in 20 ccm Pyridin/100 ccm Methanol werden zu in Methanol vorhydriertem Raney-Nickel (Degussa) getropft und bei Normaldruck unter magnetischem Rühren hydriert. Die *Wasserstoff*-Aufnahme beträgt bis gegen Ende der Reaktion etwa 2 l/Stde. und sinkt dann nach Verbrauch von 6.32 l (ber. 6.28 l bei 25°) auf 60 ccm/Stde. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Methanols wird die entstandene *cis-9-Heptadecensäure* bei 0.01 Torr (160° Badtemperatur) rückstandslos destilliert. Schmp. 8.7–9.0°,  $n_D^{20}$  1.4594, Jodzahl 94.02 (ber. 94.57).

*cis-9-Heptadecensäure-methylester* (hergestellt durch  $\frac{1}{2}$ stdg. Erhitzen mit 2-proz. methanol. Salzsäure): Schmp. –30.8 bis –30.3°,  $n_D^{20}$  1.4516, Jodzahl 89.22 (ber. 89.87).

Analysen und Schmelzpunkte der *cis*-Alkencarbonensäuren

Säure	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	Schmp. (°C)
<i>cis-9-Tridecensäure</i>	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> (212.3)	Ber. 73.53 Gef. 73.31	11.39 11.50	–6.3 bis –5.8
<i>cis-6-Pentadecensäure</i>	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> (240.4)	Ber. 74.95 Gef. 75.11	11.74 11.90	–4.5 bis –2.8
<i>cis-7-Pentadecensäure</i>		Gef. 75.01	11.83	–2.0 bis –1.0
<i>cis-9-Pentadecensäure</i>		Gef. 74.81	11.70	0.8 bis 1.5
<i>cis-7-Heptadecensäure</i>	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> (268.4)	Ber. 76.06 Gef. 76.01	12.02 12.11	3.5 bis 4.5
<i>cis-8-Heptadecensäure</i>		Gef. 76.33	12.22	5.5 bis 7.0
<i>cis-9-Heptadecensäure</i>		Gef. 75.95	11.87	8.7 bis 9.0
<i>cis-9-Nonadecensäure</i>	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> (296.5)	Ber. 76.97 Gef. 77.10	12.24 12.39	21.0 bis 22.2

Die IR-Spektren der Methylester der aufgeführten *cis*-Alkencarbonensäuren wiesen im Bereich von 960–970/cm keine *trans*-Bande auf. Durch Umlagerung mit nitrosen Gasen hergestellte *trans-9-Heptadecensäure* zeigt (als Methylester gemessen) eine Absorptionsbande bei 963/cm. Alle Präparate wurden als Film gemessen.