

80. Über eine neue Synthese der 5-Fluor-n-valeriansäure und ihrer Ester und Glyceride und über deren Anwendung zur Zahnhärtung und Prophylaxe der Zahnkaries¹⁾

von Erwin Ott, Georg Piller²⁾ und Hans Joachim Schmidt.

(11. VIII. 55.)

Die in den USA seit 1931 durchgeführte Untersuchung der Dentalfluorose und die damit verbundene Statistik, die in grossem Umfang die Zusammenhänge zwischen dem Fluorgehalt der Trinkwässer und der Häufigkeit der Zahnkaries verfolgte³⁾, hat bekanntlich zur Trinkwasserfluorierung in vielen grossen Städten der Union und Kanadas geführt.

Ende 1952 waren es bereits 170 Städte in USA und in Kanada, die durch Trinkwasserfluorierung über 14 Millionen Einwohnern die als Optimum festgestellte Menge von 1 mg Fluor/kg Trinkwasser zuführen, bei welcher Konzentration noch keine Dentalfluorose zu befürchten ist. Seither haben weitere Städte die Trinkwasserfluorierung eingeführt.

Der Erstgenannte von uns hat bereits 1952 die Ansicht vertreten⁴⁾, dass eine zweckmässigere Form als die Trinkwasserfluorierung im Zusatz geeigneter Verbindungen mit organisch gebundenem Fluor zu Nahrungsmitteln gefunden werden könnte. Da besonders fluorhaltige Ester und Fette für diesen Zweck geeignet erschienen, wird eine Synthese, die einen bequemen Aufbau aus gut zugänglichem Ausgangsmaterial und mit guten Ausbeuten ermöglicht, im folgenden beschrieben.

Die grosse Zahl der für den gedachten Zweck möglichen Verbindungen, die Fluor in organischer Bindung enthalten, erlaubt die Auswahl der möglichst ungiftigen unter ihnen. Dieses Ziel scheint auch *Saunders*⁵⁾ und seinen Mitarbeitern vorgeschwebt zu haben, als sie den exakten Nachweis erbrachten, dass Fluorfettsäuren, die das Fluoratom an den Stellen 2, 4, 6, 8 usw. tragen, wie das erste Glied, die Fluoressigsäure, von sehr grosser Giftigkeit sind, während die ungradzahlig substituierten, wie die 3-Fluorpropionsäure und die 5-Fluor-n-valeriansäure, völlig ungiftig sind. Diese Angaben sind 1952

¹⁾ Vorgetragen auf der Winterversammlung der Schweiz. chemischen Gesellschaft vom 26. Februar 1956 in Neuenburg und veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

²⁾ *Georg Piller*, Dissertation, Techn. Hochschule, Stuttgart 1954.

³⁾ S. z. B. *Hans Joachim Schmidt*, Kariesprophylaxe durch Fluor-Therapie? Dr. Alfred-Hüthig-Verlag, Heidelberg 1951.

⁴⁾ *Erwin Ott*, Chemiker-Zeitung **76**, 343 (1952).

⁵⁾ *B. C. Saunders* und Mitarb., J. chem. Soc. **1949**, 1471.

1-Chlor-4-brom-butan. Die bereits von *Newman & Wotiz*¹¹⁾ beschriebene Überführung des Tetrahydro-furans in 4-Chlor-butanol-(1) und die ohne Isolierung dieses Reaktionsproduktes sich anschließende Umwandlung in das 1-Chlor-4-brom-butan wurde in abgeänderter Weise durchgeführt:

In einem Halbliterkolben mit Thermometer, Einleitungsrohr und Rückflusskühler werden 216 g (3 Mol) Tetrahydro-furan unter Zusatz von 1 g Aluminiumchlorid mit 150 g (3,5 Mol) Chlorwasserstoff zum Chlorbutanol aufgespalten. Bei schnellem Einleiten des Chlorwasserstoffs kommt das Reaktionsgemisch durch die starke Reaktionswärme zum Sieden. Man setzt das Einleiten in die siedende Masse solange fort, bis der Siedepunkt auf 105° angestiegen ist, bei welchem Punkt die Aufspaltung im wesentlichen beendet ist. Da weiteres Einleiten von Chlorwasserstoff die Menge des nicht erwünschten 1,4-Dichlorbutans vermehren würde, die unter den genannten Bedingungen etwa 10% beträgt, wird alsdann auf 0° abgekühlt und bei dieser Temperatur unter Rühren tropfenweise mit 271 g (1 Mol) Phosphortribromid versetzt. Nach beendetem Zutropfen wird noch 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt und der abgekühlte Kolbeninhalt in Eiswasser eingetragen. Das sich als obere Schicht abscheidende Reaktionsprodukt wird abgehoben, mit verdünnter Sodaauslösung ausgeschüttelt und, nach dem Trocknen mit Chlorcalcium, fraktioniert, wobei man folgende Reaktionsprodukte gewinnt: 362 g 1-Chlor-4-brom-butan (70% d. Th.), Sdp. 50—52°/10 mm; 40 g 1,4-Dichlorbutan (10%), Sdp. 43—45°/10 mm; 20 g 1,4-Dibrombutan (3%), Sdp. 71—75°/10 mm.

5-Chlor- (bzw. 5-Brom)-*n*-valeronitril und Adipinsäure-dinitril. Durch Kochen der obigen 3 Reaktionsprodukte mit Natriumcyanidlösung in Methanol erhält man in wechselnden Ausbeuten die entsprechenden Nitrile, am besten aus dem 1-Chlor-4-brom-butan. 1 Mol (171 g) 1-Chlor-4-brom-butan lieferten: 70 g 5-Chlor-*n*-valeronitril, Sdp. 91—92°/10 mm (60% d. Th.); 6 g 5-Brom-*n*-valeronitril, Sdp. 103—104°/10 mm; 10 g Adipinsäure-dinitril, Sdp. 163—164°/14 mm und 14 g unverändert gebliebenes Chlorbrombutan, Sdp. 50°/10 mm.

5-Fluor-*n*-valeronitril. Das verwendete Kaliumfluorid muss völlig trocken sein, was durch 24stündiges Erhitzen im Vakuumtrockenschrank auf 150° erreicht wird. Auch das als Lösungsmittel dienende Diglykol wird durch Vakuumdestillation völlig entwässert. — In einem Halbliterkolben mit Rührer werden 120 g Kaliumfluorid in 180 g Diglykol auf 180° erhitzt (teilweise Lösung). Bei dieser Temperatur lässt man tropfenweise unter leicht vermindertem Druck 176 g (1,5 Mol) 4-Chlorvaleronitril zulaufen, so dass das gebildete Fluorvaleronitril sogleich abdestilliert. Nach beendeter Zugabe wird das noch gelöste Reaktionsprodukt durch Durchsaugen von trockener Luft im Vakuum abdestilliert. Erneute Destillation liefert das 5-Fluor-*n*-valeronitril in 63% Ausbeute als farblose, unangenehm, aber viel schwächer als *n*-Valeronitril riechende Flüssigkeit vom Sdp. 66°/10 mm; $d_{20}^{20} = 0,987$, $n_D^{20} = 1,3996$.

C_5H_8NF	Ber. C 59,38	H 7,98	N 13,85	F 18,79%
	Gef. „ 58,97	„ 7,92	„ 13,96	„ 18,14%

Als Nebenprodukt — etwa 10% — entsteht eine Flüssigkeit vom Sdp. 42—44°/10 mm, vermutlich durch Halogenwasserstoffabspaltung gebildetes Pentensäurenitril.

5-Fluor-*n*-valeriansäure. Unter Rühren werden in 60 cm³ 42-proz. Salzsäure 50,5 g (0,5 Mol) 5-Fluor-*n*-valeronitril eingetropt, wobei Selbsterwärmung eintritt. Allmählich kristallisiert Ammoniumchlorid aus. Nach längerer Einwirkung in der Kälte wird unter Rühren 1,5 Std. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen vom Ammoniumchlorid abgesaugt, das mit konz. Salzsäure nachgewaschen wird. Das Filtrat wird mit 10 cm³ 42-proz. Salzsäure oder besser unter dauernder Sättigung mit Chlorwasserstoff wiederum 1,5 Std. erwärmt, um eine möglichst völlige Verseifung auch des zuerst sich bildenden Amids zu erzielen. Der Salzsäureüberschuss wird im Vakuum bei 80—90° möglichst entfernt und der Rückstand mit etwa 70 cm³ Wasser versetzt. Dabei scheidet sich ein Teil der Fluorvaleriansäure als oben schwimmende Schicht ab, die abgetrennt wird; durch erschöpfendes Ausäthern gewinnt man den Rest. Sorgfältige Fraktio-

¹¹⁾ *M. S. Newman & J. H. Wotiz*, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1294 (1949).

nierung liefert 52 g (85%) 5-Fluor-n-valeriansäure vom Sdp. 107°/10 mm als fast geruchlose, farblose Flüssigkeit; $d_{20}^{20} = 1,13$, $n_D^{20} = 1,4111$.

$C_5H_9O_2F$	Ber. C 49,99	H 7,55	F 15,80%
	Gef. „ 49,90	„ 7,32	„ 15,68%

Der höher siedende Anteil liefert 3–4 g Fluorvaleramid vom Sdp. 145–160°/11 mm, nach Kristallisation aus Aceton Smp. 85–86°. In Wasser leicht löslich.

5-Fluor-n-valeriansäure-äthylester. In eine Lösung von 25 g (0,25 Mol) 5-Fluor-n-valeronitril in 50 cm³ absolutem Äthylalkohol werden unter Eiskühlung 25 g Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 10-stünd. Aufbewahrung im Kühlschrank wird die Lösung 3 Std. unter Rückfluss gekocht, dann mit Wasser versetzt, kurz erwärmt, die Esterschicht abgehoben und die wässrige Schicht zweimal ausgeäthert. Bei der Destillation erhält man 34 g (93% d. Th.) Ester vom Sdp. 67°/14 mm; $d_{20}^{20} = 1,005$, $n_D^{20} = 1,4011$. Der Ester hat einen sehr intensiven Fruchtgeruch und kann in Mischung mit anderen Fruchtestern zur Herstellung von Fruchtbonbons verwendet werden.

$C_7H_{13}O_2F$	Ber. C 56,73	H 8,84	F 12,83%
	Gef. „ 57,49; 57,79	„ 9,04; 8,94	„ 12,00%

5-Fluor-n-valeriansäure-chlorid. Aus der Säure mit gereinigtem Thionylchlorid. Ausbeute 89%. Sdp. 57°/13 mm.

Glyceride der 5-Fluor-n-valeriansäure. 1. *Aus Säurechlorid.* 44 g entwässertes Glycerin werden in 40 g trockenem Pyridin gelöst und tropfenweise mit 22,6 g Fluorvalerylchlorid versetzt. Nach einstünd. Einwirkung bei 0° wird 1 Std. bei 20° und schliesslich 3 Std. bei Wasserbadtemperatur umgesetzt. Nach Zusatz von 175 cm³ Wasser wird erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Bei der Destillation im Hochvakuum (0,0015 mm) werden die beiden Fraktionen Sdp. 90–93° und 99–104° getrennt, von denen die erste das Monoglycerid, die zweite ein Gemenge von Di- und Triglycerid darstellt, wie die Bestimmung der freien Hydroxylgruppen nach Zerewitinoff ergab.

Monoglycerid $C_8H_{15}O_4F$ Ber. C 49,50 H 7,48% Gef. C 50,00; 49,58 H 7,50; 7,62%

2. *Durch Veresterung der Säure mit Glycerin bei Gegenwart von Thoriumdioxid als Katalysator.* Aus 1 Mol Glycerin lässt sich das Triglycerid beim Umsatz mit 3 Mol Fluorvaleriansäure darstellen; bei Anwendung eines grossen Glycerin-Überschusses kann auch das Monoglycerid dargestellt werden. Es wurde folgendermassen verfahren:

36 g (0,3 Mol) 5-Fluor-n-valeriansäure werden mit 9,2 g (0,1 Mol) Glycerin und 0,2 g Thoriumdioxid unter Rühren auf 185° erhitzt. Beim Einsetzen der Wasserbildung wird die Temperatur auf 165° gesenkt und durch leichtes Vakuum das Wasser entfernt, bis der berechnete Gewichtsverlust erreicht ist. Das Reaktionsprodukt wird in Chloroform gelöst und durch Waschen mit Wasser von 0,5 g Glycerin befreit.

Titration mit 0,1-n NaOH und Zerewitinoff-Bestimmung ergaben, dass ein Triglycerid mit einem Gehalt von 6,5% freier Säure vorliegt. Die Destillation bei 0,5 mm führt zu völliger Zersetzung.

SUMMARY.

Experiments with rats fed with fluorinated fats have shown that fluorine is quickly resorbed by the organism and that the fluorine content of the teeth is increased. In contrast with anorganic salts of fluorine, which cause troubles in the calcification of the teeth, no trouble is observed after feeding of fluorinated fats. For hardening the enamel of the teeth the incorporation of fluorinated fats is therefore a better method than the fluorination of drinking-water.

A satisfactory synthesis of the non toxic 5-fluor-n-valeric acid, its esters and its glycerides is described.

Organisch-chemisches Institut
der Technischen Hochschule in Stuttgart.