

Unser 1-Phenyl-3-essigsäureester-4-[*p*-nitranilin-azo]-5-hydroxy-pyrazol wurde durch wäßriges Alkali nach dem Bülow-Höpfnerschen Verfahren verseift, und aus der erhaltenen 1-Phenyl-4-[*p*-nitranilin-azo]-5-hydroxy-pyrazol-3-essigsäure durch Erhitzen auf 197—198° Kohlendioxyd abgespalten. Den Rückstand nimmt man in verdünnter Ätzlauge auf und fällt daraus die reine Verbindung durch Einleiten von Kohlensäure. Krystallisiert man sie aus Essigsäure um, so erhält man ein Präparat, welches scharf bei 199<sup>1</sup>/<sub>2</sub>° schmilzt und völlig übereinstimmt mit dem seiner Konstitution nach bekannten 1-Phenyl-3-methyl-4-[*p*-nitranilin-azo]-5-hydroxy-pyrazol.

0.0755 g Subst.: 14.8 ccm N (20°, 725 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub>. Ber. N 21.66. Gef. N 21.78.

### 372. Otto Diels und Paul Blumberg:

#### Über eine Methode zur Darstellung von Cholesterinäthern.

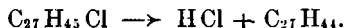
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 3. Oktober 1911.)

Cholesterinäther sollten sich in einfacher Weise durch Umsetzung des Cholesterylchlorids mit Alkoholaten gewinnen lassen:



Die praktische Durchführung dieser Reaktion ist indessen bis jetzt noch nicht gelungen, da das Cholesterylchlorid selbst bei milder Einwirkung der reagierenden Stoffe Salzsäure abgibt und sich in einen ungesättigten Kohlenwasserstoff, Cholesterilen, verwandelt:



Infolgedessen hat man sich für die Gewinnung der zwei bisher bekannten Cholesterinäther anderer Methoden bedient. So haben Mauthner und Suida <sup>1)</sup> den Cholesteryläther:



durch Erhitzen von Cholesterin mit wasserfreiem Kupfersulfat auf 200° erhalten, und Obermüller <sup>2)</sup> gelangte zum Benzyl-cholesteryläther durch Einwirkung von Benzylchlorid auf Natriumcholesterylal.

Da nach seinen Angaben der Schmelzpunkt des Benzyläthers bei 78° liegt, so schien es uns nicht ausgeschlossen, daß der Methyl- oder Äthyläther des Cholesterins bei gewöhnlicher Temperatur Flüssigkeiten vorstellen. In diesem Falle war es möglich, die Substanzen

<sup>1)</sup> M. 17, 38 [1896].

<sup>2)</sup> H. 15, 44 [1891].

durch eine Destillation im stark luftverdünnten Raume zu reinigen und zur Bestimmung einiger physikalischen Konstanten heranzuziehen.

Besonders interessierte uns die Frage nach der Größe der Molekularrefraktion und -dispersion, die sich bei einer einheitlichen, flüssigen Verbindung mit größter Leichtigkeit und Schärfe feststellen lassen und deren exakte Bestimmung bei einem Cholesterinderivat bisher noch nicht durchgeführt worden ist.

Allerdings lassen ja die Ergebnisse derartiger Bestimmungen bei kompliziert gebauten Substanzen keine ganz sicheren Schlüsse zu, aber andererseits sind sie ohne Frage für die Diskussion über den inneren Bau des Moleküls mit Vorteil zu verwenden.

Wir haben uns daher bemüht, ein einfaches Verfahren zur Darstellung der Cholesterinäther ausfindig zu machen, das allgemein anwendbar ist, da, wie wir uns überzeugt haben, die Methode von Obermüller bei den einfachen Halogenalkylen versagt.

Wir fanden schließlich eine Lösung des Problems in der Weise, daß man statt der gewöhnlichen Alkoholate Magnesiumalkylate verwendet, die mit Cholesterylchlorid in der gewünschten Weise reagieren und nur in geringem Betrage eine Abspaltung von Salzsäure verursachen.

Es zeigte sich, daß die auf diesem Wege dargestellten Äther sämtlich bei gewöhnlicher Temperatur feste, krystallinische Substanzen darstellen. Eine flüssige Verbindung ließ sich nicht auffinden.

Dagegen hoffen wir, daß sich die Darstellung von Äthern nach diesem Verfahren in solchen Fällen bewähren wird, wo ähnliche Schwierigkeiten vorliegen wie beim Cholesterylchlorid und behalten uns vor, das Verhalten der Benzolhexachloride ( $C_6H_6Cl_6$ ) gegen Magnesiumalkoholate zu studieren.

#### Darstellung von Cholesterylchlorid.

Zur Ergänzung der Angaben von O. Diels und E. Abderhalden<sup>1)</sup> sei folgendes Verfahren mitgeteilt:

20 g getrocknetes und pulverisiertes Cholesterin werden in einem Erlenmeyer-Kolben von 250 ccm unter fortwährendem Schütteln mit 20 g Thionylchlorid übergossen, wobei eine schwarzgrüne Lösung entsteht.

Die ganze Operation dauert nur wenige Augenblicke. Man überläßt die schwarze Lösung etwa 20 Stdn. sich selbst, wobei der größte Teil des Gemisches fest wird, und zerstört die Krusten an der Oberfläche, worauf noch mehr von der Flüssigkeit erstarrt. Um die dunkle Mutterlauge zu entfernen, streicht man die Krystalle auf Tonteller und erhält auf diese Weise 17 g

<sup>1)</sup> B. 37, 3102 [1904].

eines braungelben Pulvers, welches, einmal aus der doppelten Menge Aceton umkrystallisiert, schöne Krystalle vom Schmp.  $96^{\circ}$  liefert.

#### Cholesteryl-methyläther, $C_{27}H_{45}O.CH_3$ .

Blankes Magnesiumband wird einige Augenblicke mit ganz verdünnter Salzsäure angeätzt, mit Wasser sorgfältig gewaschen, zwischen Fließpapier abgepreßt und im Dampfschrank getrocknet.

0.2 g von dem so vorbereiteten Metall werden in 5 cm lange Stücke geschnitten und mit 4 g Cholesterylchlorid und 25 ccm Methylalkohol (Kahlbaum) in ein Rohr aus Jenaer Glas eingeschmolzen. Das Rohr wird im Schießofen 12 Stdn. auf  $125^{\circ}$  erhitzt. Das Magnesium ist nach dieser Zeit bis auf Spuren verschwunden; statt dessen befindet sich ein schweres, graues Pulver am Boden des Rohres. Die in der Flüssigkeit schwebenden Krystalle werden abgesaugt; der feste Rückstand im Rohr wird mit kochendem Aceton behandelt und die Lösung von den anorganischen Bestandteilen durch Filtrieren getrennt. Nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton erhält man eine rein weiße, schön krystallisierende Substanz. Ausbeute 50% der Theorie.

Zur Analyse wurde der Körper im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1510 g Sbst.: 0.4590 g  $CO_2$ , 0.1638 g  $H_2O$ . — 0.1511 g Sbst.: 0.4605 g  $CO_2$ , 0.1613 g  $H_2O$ .

$C_{28}H_{48}O$ . Ber. C 83.92, H 12.08.  
Gef. » 82.90, 83.12, » 11.95, 12.14

Im Capillarrohr erhitzt, schmilzt die Verbindung bei  $84^{\circ}$ . Äther, Petroläther, Chloroform und Benzol lösen sie schon in der Kälte sehr leicht, Aceton, Alkohol und Eisessig in der Hitze leicht, in der Kälte wenig, Methylalkohol auch in der Hitze wenig.

Der Körper gibt dieselben Farbreaktionen wie Cholesterin, aber wie es scheint mit etwas geringerer Intensität.

#### Cholesteryl-äthyläther, $C_{27}H_{45}.O.C_2H_5$ .

Für die Darstellung dieses Äthers wurde absoluter Alkohol erst 24 Stdn. mit groben Stücken frischen Kalks aus Marmor gekocht. Nach zweitägigem Stehen und Zusatz von frischen Kalkstücken wurde der Alkohol unter sorgfältigem Abschluß der Luftfeuchtigkeit destilliert.

Alsdann werden 0.2 g angeätztes Magnesiumband mit 4 g Cholesterylchlorid und 25 ccm getrocknetem Äthylalkohol im zugeschmolzenen Rohre 18 Stunden auf  $140^{\circ}$  erhitzt. Nach dieser Zeit ist das Magnesium vollständig verschwunden. Der größere Teil des gebildeten Äthyläthers scheidet sich aus dem Äthylalkohol in Form von schönen Rosetten ab. Man krystallisiert das Rohprodukt aus der sechsfachen Menge Aceton um und erhält die Verbindung so in wasserhellen, langen Nadeln. Zur Analyse wurde die Substanz im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1444 g Subst.: 0.4416 g CO<sub>2</sub>, 0.1588 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O. Ber. C 83.98, H 12.16.

Gef. » 83.41, » 12.33.

Im Capillarrohr schmilzt der Körper von 88—90°. Die Löslichkeit ist sehr ähnlich wie die des Methyläthers.

#### Cholesteryl-propyläther, C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>.O.C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

0.2 g angeätztes Magnesiumband werden mit 4 g Cholesterylchlorid und 25 ccm trockenem Propylalkohol 6 Stdn. auf 140—150° erhitzt. Das Magnesium ist dann völlig verbraucht. Das Rohr wird nach dem Öffnen im Wasserbade erwärmt und das Magnesiumchlorid im Dampftrichter abfiltriert. Nach einigen Stunden beginnt im Filtrat die Krystallabscheidung. Wenn diese beendet ist, preßt man die Krystalle auf Ton ab und krystallisiert sie zur Reinigung aus der mehr als 15-fachen Menge kochenden Acetons um. Auf diese Weise erhält man den Körper in langen, glasklaren Prismen.

Zur Analyse wurde er im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1033 g Subst.: 0.3184 g CO<sub>2</sub>, 0.1104 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O. Ber. C 84.03, H 12.24.

Gef. » 84.06, » 11.96.

Der Schmelzpunkt liegt bei 99.5—100.5°.

In Äther, Petroläther, Ligroin, Chloroform und Benzol ist die Substanz schon in der Kälte leicht löslich: in Aceton, Äthylalkohol, Essigäther und Eisessig ist sie in der Hitze ziemlich leicht, in der Kälte wenig löslich. Methylalkohol löst auch in der Hitze wenig.

#### Cholesteryl-benzyläther, C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>.O.CH<sub>2</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

0.2 g angeätztes Magnesiumband werden mit 4 g Cholesterylchlorid und 20 ccm Benzylalkohol im zugeschmolzenen Rohre 6 Stdn. auf 150°, dann noch 7 Stdn. auf 170° erhitzt. Nach dieser Zeit ist das Magnesium ganz in Chlorid umgewandelt, hat aber seine Bandform beibehalten. Die abgegossene Lösung gibt nach 12-stündigem Stehen 1.4 g an Krystallen, welche abgesaugt und mit kaltem Alkohol gewaschen werden. Aus 37 ccm heißem Aceton erhält man den Äther in glashellen, flachen Nadeln.

Zur Analyse wurden diese bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1184 g Subst.: 0.3709 g CO<sub>2</sub>, 0.1164 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>O. Ber. C 85.64, H 11.00.

Gef. » 85.44, » 11.00.

Die Substanz schmilzt scharf zwischen 114 und 115°.

Obermüller <sup>1)</sup> gibt als Schmelzpunkt 78° an.

<sup>1)</sup> loc. cit.

In Äther, Petroläther, Chloroform und Benzol ist der Körper sehr leicht löslich, in Aceton und Eisessig in der Kälte schwer, in der Hitze leicht; er kommt in sehr schönen, langen Nadeln wieder heraus. Äthylalkohol löst auch in der Hitze ziemlich schwer; es bilden sich kleine, zu zierlichen Ranken vereinigte, nadelförmige Krystalle. Essigäther löst auch in der Kälte nicht unbedeutend; beim Umkrystallisieren erhält man daraus breite, flache Prismen.

Versuch, den Methyläther des  $\alpha$ -Cholestanols darzustellen.

0.1 g frisch angeätztes Magnesiumband wird mit 2 g  $\alpha$ -Cholestylchlorid<sup>1)</sup> (dargestellt aus  $\alpha$ -Cholestanol)<sup>2)</sup> und 10 ccm Methylalkohol im zugeschmolzenen Rohr 8 Stdn. auf 140° erhitzt. Nach dieser Zeit ist das Magnesium verschwunden, eine Abscheidung von Magnesiumchlorid aber nicht zu bemerken. Der Methylalkohol wird abgossen und der ölige Rückstand mit Äther behandelt. Dabei bleibt ein schweres Pulver übrig, welches vermutlich eine Magnesiumverbindung des Cholestylchlorids ist. Die Menge war aber zu gering, als daß man das Zersetzungsprodukt hätte definieren können. Nach dem Verdunsten der Ätherlösung erhält man einen harzartigen Rückstand, der sich beim sorgfältigen Verreiben mit absolutem Alkohol in weiße Krystalle umwandelt.

0.1254 g Sbst.: 0.3993 g CO<sub>2</sub>, 0.1442 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>. Ber. C 87.56, H 12.43.

Gef. » 86.84, » 12.87.

Der Kohlenwasserstoff schmilzt im Capillarrohr bei 56°. Zum Umkrystallisieren verwendet man am besten viel Aceton von etwa 30° und kühlt, wenn nötig, mit Eiswasser, um Abscheidung zu bewirken. Man erhält auf diese Weise schöne Blätter oder Prismen.

<sup>1)</sup> O. Diels und K. Linn, B. 41, 547 [1908].

<sup>2)</sup> O. Diels und E. Abderhalden, B. 39, 884 [1906].