

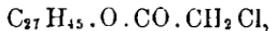
benen Nebenprodukt. Ob es sich bei diesen hochschmelzenden Substanzen um reine Polymerisationprodukte handelt, oder ob auch der Luftsauerstoff an ihrer Entstehung beteiligt ist, muß dahingestellt bleiben. Die Untersuchung wird fortgesetzt.

**276. Otto Diels und Erich Stamm: Über die Gewinnung basischer Abkömmlinge des Cholesterins und die Darstellung des  $\alpha$ -Cholestylamins.**

[Aus dem Chem. Institute der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 8. Juli 1912.)

Das durch Behandlung von Cholesterin mit Chloracetylchlorid sehr leicht entstehende [Chlor-acetyl]-cholesterin,



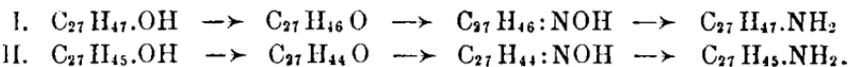
läßt sich durch Umsetzung mit Piperidin in das [Piperido-acetyl]-cholesterin:



überführen, das in Parallele zu setzen ist zu dem von Abderhalden und Kautzsch<sup>1)</sup> aus Cholesterin und Glycylchlorid gewonnenen Glycylcholesterin. Das letztere in analoger Weise durch Einwirkung von Ammoniak auf Chloracetylcholesterin darzustellen, ist uns nicht gelungen.

Dagegen haben wir die Darstellung des  $\alpha$ -Cholestylamins ohne Schwierigkeit durchführen können.

Zur Gewinnung dieser Verbindung, die sehr ähnlich ist mit dem kürzlich von A. Windaus und J. Adaml<sup>2)</sup> beschriebenen Cholesterylamin, gingen wir aus von dem von O. Diels und E. Abderhalden<sup>3)</sup> aufgefundenen  $\alpha$ -Cholestanol (I), das nach der Auffassung von A. Windaus<sup>4)</sup> als Cyclocholesterin (II) aufzufassen ist. Es wurde zunächst zum  $\alpha$ -Cholestanon oxydiert und dieses über das Oxim zum Amin reduziert:



Das letztere soll näher untersucht werden, und es sei nur noch mit wenigen Worten auf die eigentümlichen physikalischen Eigenschaften des  $\alpha$ -Cholestanon-oxims hingewiesen, die sich auch bei

<sup>1)</sup> H. 65, 71 [1910].

<sup>2)</sup> B. 44, 3051 [1911]. <sup>3)</sup> B. 39, 884 [1906]. <sup>4)</sup> B. 40, 2637 [1907].

dem (in dieser Abhandlung nicht beschriebenen) Semicarbazon finden. Beide Substanzen haben sich bisher nur in scheinbar amorphem Zustande erhalten lassen, und beide zeigen einen unscharfen und wesentlich tieferen Schmelzpunkt, als man erwarten sollte. Während nämlich  $\alpha$ -Cholestanon bei 118—119° schmilzt, wird das Oxim schon gegen 100° flüssig, und der Schmelzpunkt des Semicarbazons liegt bei 105—110°. Wir vermuten, daß bei diesen Erscheinungen das bei Cholesterinderivaten schon so oft beobachtete Phänomen der flüssigen Krystalle eine Rolle spielt, doch können hierüber erst weitere Untersuchungen entscheiden.

Hervorheben möchten wir zum Schluß noch die bemerkenswerte Tatsache, daß das amorphe und niedrig schmelzende Oxim beim Zusammenbringen mit Carboxäthylisocyanat<sup>1)</sup> fast augenblicklich in nahezu quantitativer Ausbeute ein prächtig krystallisierendes Additionsprodukt vom scharfen Schmp. 161° liefert.

Die Untersuchung wird fortgesetzt<sup>2)</sup>.

[Chlor-acetyl]-cholesterin,  $C_{27}H_{45}O.CO.CH_2Cl$ .

3 g Cholesterin werden mit 10 ccm Chlor-acetylchlorid übergossen und auf dem Wasserbade angewärmt. Unter starker Salzsäureentwicklung bildet sich eine weiße, rein krystallinische Masse, die nach vollendeter Reaktion erstarrt und zur Reinigung aus 130—140 ccm siedendem Aceton umkrystallisiert wird.

0.1571 g Sbst. (i. Vak. über Phosphorpentoxyd getr.): 0.4332 g  $CO_2$ , 0.1445 g  $H_2O$ . — 0.1875 g Sbst.: 0.0550 g  $\Delta g Cl$ .

$C_{29}H_{47}O_2Cl$ . Ber. C 75.20, H 10.10, Cl 7.66.

Gef. » 75.20, » 10.29, » 7.26.

Die Verbindung schmilzt scharf bei 162°.

Sie ist leicht löslich in Benzol, Chloroform, Äther, heißem Eisessig und Essigester, schwerlöslich in heißem Methylalkohol, Aceton, Petroläther und Äthylalkohol. Aus Petroläther krystallisiert sie in Tafeln, aus Essigester in verfilzten Nadeln.

[Piperido-acetyl]-cholesterin,  $C_{27}H_{45}.O.CO.CH_2.NC_5H_{10}$ .

0.2 g Chloracetyl-cholesterin werden mit 1 ccm Piperidin schwach erwärmt und, sobald eine klare Lösung entstanden ist, unter Kühlung

<sup>1)</sup> B. 39, 686 [1906].

<sup>2)</sup> Eine Anzahl der im Folgenden mitgeteilten Analysen verdanken wir der Güte des Hrn. Prof. Dr. F. Pregl (Innsbruck), der die schwierigen Verbrennungen nach seiner neuen schönen Methode mit bestem Erfolge ausgeführt hat. Wir möchten Hrn. Pregl auch an dieser Stelle nochmals unseren verbindlichsten Dank für sein Entgegenkommen aussprechen.

sich selbst überlassen. Nach Zugabe von Spuren von Ätzkali (etwa 0.02 g) beginnt langsam eine Krystallausscheidung, die nach 2 Tagen beendigt ist. Die abgeschiedene Krystallmasse wird auf Ton abgepreßt und aus absolutem Alkohol umkrystalliert. Zur Analyse wurde die Substanz im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet.

0.1272 g Sbst.: 0.3711 g CO<sub>2</sub>, 0.1290 g H<sub>2</sub>O. — 0.4004 g Sbst.: 9.4 ccm N (15°, 760 mm).

C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 79.75, H 11.24, N 2.74.

Gef. » 79.57, » 11.35, » 2.74.

Die Substanz schmilzt scharf bei 114.5°.

Sie ist schwer löslich in kaltem Methyl- und Äthylalkohol, kaltem Aceton, leicht löslich in diesen Lösungsmitteln in der Hitze, sowie in Äther, Benzol, Eisessig, Petroläther, Essigester und Chloroform. Aus absolutem Alkohol krystallisiert sie in feinen Nadelbüscheln.

Zur Umwandlung in das salzsaure Salz werden 0.25 g Piperidoacetyl-cholesterin in absolutem Äther gelöst und in die trockne Lösung einige Blasen trocknes Salzsäuregas eingeleitet. Sofort wird die ganze Masse fest. Sie wird alsdann auf Ton abgepreßt und zur Reinigung aus Methylalkohol umkrystallisiert.

0.1435 g Sbst. (über konz. Schwefelsäure getr.): 0.0363 g AgCl.

C<sub>31</sub>H<sub>59</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. Cl 6.47. Gef. Cl 6.26.

Zur Darstellung von  $\alpha$ -Cholestanol (Cyclo-cholesterin?)<sup>1)</sup>.

Die Darstellung von  $\alpha$ -Cholestanol läßt sich in folgender Weise vereinfachen, ohne daß die früher angegebene Ausbeute beeinträchtigt wird:

20 g Cholesterin werden in 250 ccm Amylalkohol gelöst, in die siedende Lösung 20 g Natrium eingetragen und die Reaktion unterbrochen, sobald das Natrium völlig gelöst ist, was nach etwa 3 Stunden der Fall ist. Kurz bevor das Metall gelöst ist, fügt man noch 50 ccm heißen Amylalkohol zu der Reaktionsflüssigkeit hinzu. Bei der Verarbeitung der letzteren wird der Amylalkohol im Vakuum nicht möglichst weit, sondern nur auf 30—35 ccm abdestilliert, wodurch beim Hinzufügen des Methylalkohols eine anderenfalls sehr leicht eintretende Trübung und Ölabscheidung vermieden wird.

$\alpha$ -Cholestanon-*p*-Nitrophenylhydrazon.

1 g  $\alpha$ -Cholestanon wird in 20 ccm heißem, absolutem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0.4 g *p*-Nitrophenylhydrazin in einem Gemisch von 10 ccm absolutem Alkohol, 10 ccm 50-proz. Essigsäure und 2 ccm Eisessig versetzt und damit 1/2 Minute über freier Flamme erhitzt. Es scheidet sich zunächst ein sehr feiner, gelblicher Nieder-

<sup>1)</sup> B. 39, 884 [1906].

schlag ab, der beim Umschütteln und Erkalten rasch in einen goldgelben und alles Lösungsmittel einschließenden Krystallbrei übergeht. Nach völligem Erkalten wird dieser abgesaugt, der Niederschlag auf Ton abgepreßt, ans heißem, absolutem Äthylalkohol umgelöst und krystallisiert beim Erkalten in prächtig goldgelben Nadeln, die zu Drusen vereinigt sind. Die Ausbeute beträgt 0.7 g.

Wird die Mutterlauge auf  $\frac{1}{3}$  eingeeengt, so erhält man nochmals 0.15 g schön ausgebildete Krystalle.

0.1079 g Sbst. (im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet): 0.3039 g  $\text{CO}_2$ , 0.0863 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.0974 g Sbst.: 7.8 ccm N ( $22^\circ$ , 751 mm).

$\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{N}_3$ . Ber. C 76.25, H 9.51, N 8.09.

Gef. » 76.81, » 8.95. » 8.19.

Die Substanz fängt im Capillarrohr bei  $179^\circ$  an zu sintern und ist bei  $184^\circ$  zu einem dunkelbraunen, schwerflüssigen Tropfen geschmolzen.

#### $\alpha$ -Cholestanon-oxim.

3 g  $\alpha$ -Cholestanon werden in 100 ccm Methylalkohol suspendiert und am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Im Verlaufe weniger Minuten wird alsdann eine methylalkoholische Lösung von 0.5 g freiem Hydroxylamin (dargestellt durch Zusammengießen einer methylalkoholischen Lösung von 1 g Natrium mit einer solchen von 1.1 g Hydroxylaminchlorhydrat und darauf folgendes Abfiltrieren des ausfallenden Natriumchlorids) zu der Suspension zugegeben und noch weitere 15 Minuten gekocht. Binnen kurzer Zeit geht nun die Suspension des  $\alpha$ -Cholestanols in Lösung. Beim starken Abkühlen in Chlorcalcium-Eis-Mischung fällt ein feiner, weißer, pudriger Niederschlag aus, der rasch abfiltriert wird. Die Ausbeute beträgt 3.7 g.

Der Körper sintert bei  $75^\circ$  und schmilzt sehr unscharf von  $95$ — $100^\circ$ . Er ist reichlich löslich in Eisessig, heißem Aceton, etwas löslich in Äthylalkohol, Benzol, Essigester, kaum löslich in Methylalkohol, Chloroform und Petroläther. Im Vergleich zu den meisten anderen Cholesterinderivaten ist er in Äther ziemlich schwer löslich. Da er sich nicht umkrystallisieren läßt und amorphe Struktur besitzt, so wurde zu seiner Charakterisierung als Oxim ein sehr schön krystallisierendes und wohl definiertes Additionsprodukt mit Carboxäthylisocyanat dargestellt.

0.5 g des Oxims werden in 3—4 ccm absolutem Äther gelöst, eventuell filtriert und zu dieser Lösung 0.7 ccm Carboxäthylisocyanat zugegeben. Das Gemisch erwärmt sich deutlich und verwandelt sich alsbald in einen krystallinen Brei. Dieser wird nach kurzem Stehen in Eis abgepreßt und aus wenig Aceton umkrystallisiert. Die Ausbeute an reinem Produkte beträgt 0.2 g.

Die Verbindung schmilzt unter Zersetzung bei  $161^\circ$  und krystallisiert aus Äther und Aceton in feinen Nadelchen.

$\alpha$ -Cholestylamin,  $C_{27}H_{47}.NH_2(C_{27}H_{45}.NH_2)$ .

2.7 g  $\alpha$ -Cholestanonoxim werden in 120 ccm siedendem Amylalkohol gelöst und im Verlauf von  $\frac{1}{2}$  Stunde 15 g Natrium eingetragen. Nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden hat sich die gesamte Menge des Metalls gelöst. In die noch heiße Reaktionsflüssigkeit wird alsdann Wasser gespritzt, die Schichten getrennt, die amyalkoholische Schicht 3–4-mal mit Wasser ausgewaschen, dann mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Amylalkohol bei 12 mm Druck und 70–75° bis auf etwa 3 ccm abdestilliert. Wird hierauf der Rückstand — eine trübe Flüssigkeit — mit 20–30 ccm Methylalkohol versetzt, so findet eine reichliche Krystallabscheidung statt. Das Reaktionsgemisch wird nun in einer Kältemischung gut abgekühlt, die Krystalle abfiltriert und getrocknet. Man erhält so 1.7 g, die aus der 30-fachen Menge Methylalkohol in farblosen Schuppen herauskommen. Die Ausbeute an reinem Produkt beträgt 1.2 g.

Zur Analyse wurde das letztere 3 Tage lang im Vakuum über Phosphorperoxyd aufbewahrt.

9.43 mg Sbst.: 10.45 mg  $H_2O$ , 29.05 mg  $CO_2$ . — 7.61 mg Sbst.: 8.40 mg  $H_2O$ , 23.46 mg  $CO_2$ . — 8.43 mg Sbst.: 0.279 ccm N (15°, 718 mm). — 8.26 mg Sbst.: 0.261 ccm (15°, 718 mm).

$C_{27}H_{49}N$ . Ber. C 83.72, H 12.66, N 3.62.

Gef. » 84.02, 84.08, » 12.40, 12.35, » 3.71, 3.54.

Das Amin schmilzt unscharf von 110–120°; es ist leicht löslich in Äther, Chloroform, Benzol, Petroläther und Eisessig, ebenso in heißem Aceton, aus dem es schlecht krystallisiert, in Äthyl- und Methylalkohol, woraus es in breit geschnittenen Blättchen und in Essigester, aus dem es in rhombischen, fast rechteckigen Tafeln auskrystallisiert.

Zur Gewinnung des Chlorhydrats werden 0.5 g Cholestylamin in siedendem, absolutem Alkohol gelöst und mit 2–3 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Die anfängliche Abscheidung geht bei erneutem Kochen in Lösung, um beim Erkalten wieder in feinen, weißen Nadelchen zu erscheinen. Ausbeute 0.45 g.

Zur Analyse wurde das nochmals aus Äthylalkohol umkrystallisierte Produkt etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde mit Wasser gekocht, scharf abgesaugt, und 24 Stunden lang bis zur Gewichtskonstanz im Exsiccator über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet.

Zur Chlorbestimmung wurde die abgewogene Menge mit 10-proz. Kalilauge  $\frac{1}{2}$  Stunde lang digeriert, dann mit Salpetersäure angesäuert, mit Soda schwach alkalisch gemacht, mit einem Tropfen Natriumarsenatlösung versetzt und mit  $\frac{1}{10}$ -n. Silberlösung titriert.

0.1905 g Sbst.: 4.57 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. Silberlösung.

$C_{27}H_{49}N.HCl$ . Ber. Cl 8.41. Gef. Cl 8.51.