

Die Einwirkung von Alkalien auf Formaldehydlösung läßt sich mithin derart leiten, daß hauptsächlich ein Polymerisationsprodukt, das  $\alpha$ -Polyoxymethylen, entsteht.

Bei der Ausführung dieser Versuche bin ich von Hrn. stud. Bauroth bestens unterstützt worden.

## 20. A. Windaus und O. Dalmer: Zur Kenntnis der Ring-systeme im Cholesterin. (26. Mitteilung über Cholesterin.)

[Aus dem Allgem. Chem. Univ. Laboratorium Göttingen.]

(Eingegangen am 4. November 1918.)

In der 25. Mitteilung über Cholesterin<sup>1)</sup> ist nachgewiesen, daß im Molekül des Cholesterins (I.) zwei aneinander gelagerte Ringe (1 und 2) vorhanden sind. Über die Gliederzahl dieser Ringe liegen beweiskräftige Untersuchungen noch nicht vor. Wir haben uns darum bemüht, diese Frage auf folgendem Wege zu lösen: Es gelingt leicht Ring 2 durch Hydrierung an der Doppelbindung vor der Oxydation zu schützen und dann Ring 1 aufzuspalten; ebenso kann auch Ring 1 nach Ersatz der Hydroxylgruppe durch Wasserstoff vor der Oxydation geschützt und dann Ring 2 aufgespalten werden. In beiden Fällen entstehen gut charakterisierbare Dicarbonsäuren, in denen sich die gegenseitige Stellung der beiden Carboxylgruppen mit großer Wahrscheinlichkeit ermitteln läßt, und hieraus kann dann ein Aufschluß über die Zahl der Ringglieder in den ursprünglich vorhandenen Ringen gewonnen werden.

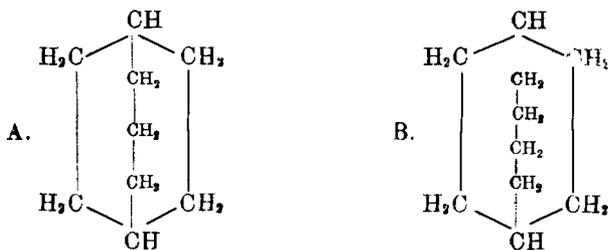
Um die Stellung der Carboxylgruppen festzustellen, haben wir die Methode von Blanc<sup>2)</sup> verwendet, die auf dem verschiedenen Verhalten gesättigter Dicarbonsäuren gegenüber Essigsäure-anhydrid beruht. Werden 1.4- oder 1.5-Dicarbonsäuren mit Essigsäure-anhydrid auf 215—240° erhitzt, so geben sie die entsprechenden inneren Anhydride; 1.6- oder 1.7-Dicarbonsäuren liefern dagegen bei derselben Behandlung penta- oder hexacyclische Ketone. So erhält man aus Pimelinsäure Cyclohexanon, aus Adipinsäure Cyclopentanon<sup>3)</sup>. Die Reaktion führt also in diesem Falle zu denselben Produkten, wie die trockene Destillation der Calcium- oder Bleisalze. 1.8-Dicarbonsäuren

<sup>1)</sup> B. 50, 133 [1917].

<sup>2)</sup> C. r. 144, 1356 [1907].

<sup>3)</sup> Beim Erhitzen der Adipinsäure ohne Zusatz von Essigsäure-anhydrid entsteht ebenfalls Cyclopentanon, daneben aber Valeriansäure und etwas ungesättigte Säure. Aschan, B. 45, 1604 [1912].

liefern nur wenig heptacyclisches Keton. Die Methode von Blanc ist bisher systematisch nur bei aliphatischen Dicarbonsäuren geprüft worden; es erhebt sich daher die Frage, ob die Methode auch in der hydroaromatischen Reihe zuverlässige Ergebnisse liefern wird. Mit einem gewissen Vorbehalt glauben wir dies annehmen zu können, da ja auch bei den bi- und polycyclischen Verbindungen die Bildung von Fünf- und Sechsringen begünstigt erscheint. Als Beweis hierfür lassen sich eine Anzahl Synthesen anführen, z. B. der Übergang von Homocampfersäure<sup>1)</sup> und Hexahydro-homoisophthalsäure<sup>2)</sup> usw., in bicyclische Ketone. Wir haben daher auch in der Cholesterin-Reihe die Blancsche Methode als diagnostisches Hilfsmittel verwertet und Schlüsse über die Gliederzahl der Ringe daraus gezogen. Wir müssen aber zugeben, daß diese Schlüsse hinfällig sind, wenn Zelinsky<sup>3)</sup> mit seiner Ansicht Recht hat, daß bei bicyclischen Gebilden gerade sieben- und achtlgliedrige Ringe, wie Bicyclononan (A) und Bicyclodecan (B), besonders beständig sein werden.



#### Untersuchung von Ring I.

Cholesterin wurde zunächst in Dihydro-cholesterin ( $\beta$ -Cholestanol) (II) verwandelt und dieses zu der entsprechenden Dicarbonsäure (III.) oxydiert. Beim Erhitzen dieser Säure mit Essigsäureanhydrid und nachfolgender Destillation im Vakuum entsteht in fast quantitativer Ausbeute ein Keton  $C_{26}H_{44}O$  (IV und IVa), das sehr schön krystallisiert. Die Säure (III) verhält sich also wie eine Dicarbonsäure mit 1.6- oder 1.7-Stellung der Carboxyle. Das Keton (IV) läßt sich beim Erwärmen mit rauchender Salpetersäure wiederum glatt oxydieren und gibt dabei eine Dicarbonsäure  $C_{26}H_{44}O_4$  (V), deren Bildung beweist, daß sich in dem Keton (IVa) eine Methylengruppe neben der Carbonylgruppe befindet. Diese Säure (V) haben wir nun wiederum der Behandlung mit Essigsäureanhydrid und der Destillation im Vakuum unterworfen. Das hierbei entstehende neutrale Destillationsprodukt ist aber kein Keton, sondern das Anhydrid

<sup>1)</sup> B. 41, 4473 [1908].

<sup>2)</sup> B. 36, 3610 [1903].

<sup>3)</sup> B. 34, 3799 [1901].

der Säure  $C_{26}H_{44}O_4$ ; es besitzt die Formel  $C_{26}H_{42}O_3$  und läßt sich leicht in die Dicarbonsäure (V) zurückverwandeln. Diese Säure (V) verhält sich also wie eine Dicarbonsäure mit der 1.4- oder 1.5 Stellung der Carboxyle. Aus diesen Ergebnissen läßt sich die Gliederzahl von Ring 1 ableiten; denn da die Stellung der Carboxylgruppen in den Säuren  $C_{27}H_{46}O_4$  und  $C_{26}H_{44}O_4$  nur um eine Einheit verschieden sein kann, muß die Säure (V) die Carboxyle in 1.5-Stellung, die Säure (III) sie in 1.6-Stellung enthalten. Der Ring 1 ist also ein Sechsring.

### Untersuchung des Ringes 2.

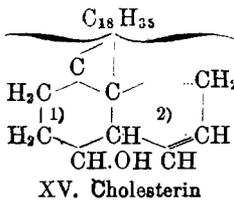
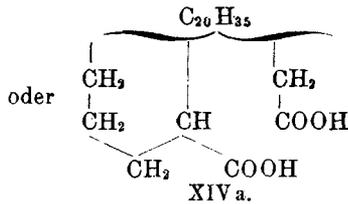
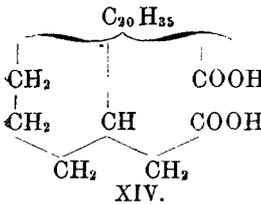
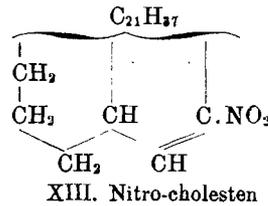
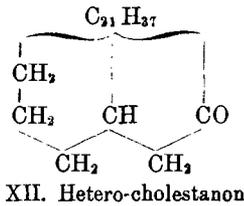
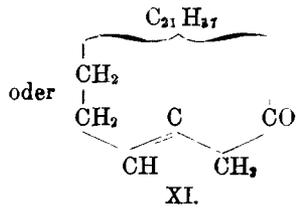
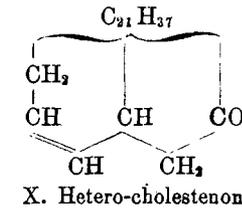
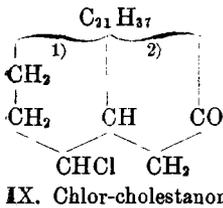
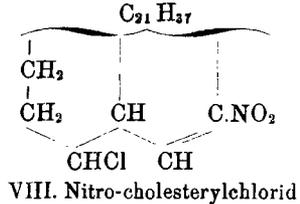
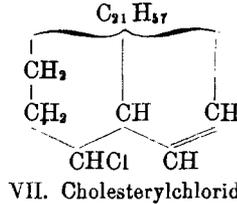
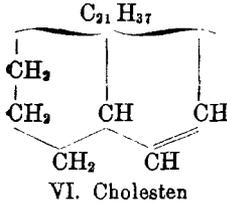
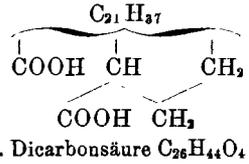
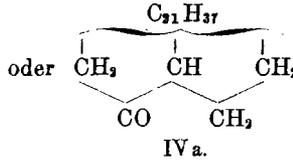
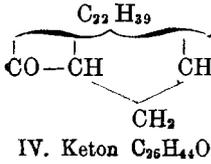
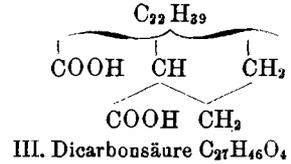
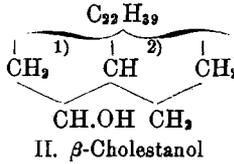
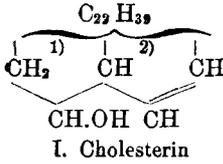
Ganz in derselben Weise wie der Ring 1 sollte nun auch der Ring 2 untersucht werden; das gegebene Ausgangsmaterial schien hier das Cholesten (VI) zu sein, das entsteht, wenn man die Hydroxylgruppe des Cholesterins durch Wasserstoff ersetzt. Das Cholesten ließ sich indessen nicht zu der gesuchten Dicarbonsäure aufspalten, sondern gab andere, noch nicht ganz erforschte Oxydationsprodukte. Wir haben darum anstelle der Gruppe  $-\text{CH}:\text{CH}-$  den Rest  $-\text{CH}_2.\text{CO}-$  in den Ring 2 eingeführt und das so entstandene Keton (XII), das den Namen Hetero-cholestanon führen soll, für den Abbau verwendet.

Zur Bereitung des Hetero-cholestanons haben wir nach Mauthner und Suida<sup>1)</sup> Cholesterin in Cholesterylchlorid (VII), Nitro-cholesterylchlorid (VIII) und Chlor-cholestanon (IX) verwandelt. Um das  $\alpha$ -Chlor-cholestanon in das Hetero-cholestanon überzuführen, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, zunächst Salzsäure aus dem Chlor-cholestanon abzuspalten und dann das gebildete ungesättigte Keton (X oder XI) zum Hetero-cholestanon (XII) auf katalytischem Wege zu reduzieren. Noch einfacher läßt sich das Hetero-cholestanon durch Reduktion des Nitrocholestens<sup>2)</sup> (XIII) mit Zinkstaub und Essigsäure gewinnen. Um ganz sicher zu sein, daß das Hetero-cholestanon noch das Kohlenstoffskelett des Cholesterins enthält, haben wir es nach Clemmensen's Methode<sup>3)</sup> zum Kohlenwasserstoff reduziert und hierbei den Stammkohlenwasserstoff der Cholesterinreihe, das Cholestan, erhalten.

Die Aufspaltung des Hetero-cholestanons zur Dicarbonsäure  $C_{27}H_{46}O_4$  geht mit roter, rauchender Salpetersäure ganz glatt vor sich. Für die Formulierung bestehen zwei Möglichkeiten, da das Hetero-cholestanon nach unveröffentlichten Beobachtungen die Gruppe  $-\text{CH}_2.\text{CO}.\text{CH}_2-$  enthält und die Spaltung daher sowohl rechts wie links von der Carbonylgruppe stattfinden kann. Der gebildeten Dicarbonsäure kommt dann die Formel XIV oder XIVa zu.

<sup>1)</sup> M. 24, 656 [1903].    <sup>2)</sup> Mauthner und Suida, M. 15, 109 [1894].

<sup>3)</sup> B. 46, 1837 [1913].



Diese Säure XIV verhält sich nun bei der Destillation ganz anders als das durch Aufspaltung am Ring 1 gewonnene Isomere. Sie liefert nämlich kein Keton, sondern nur das normale Säureanhydrid  $C_{27}H_{44}O_3$ , das unzersetzt im Vakuum über  $270^\circ$  destillierbar ist und sich leicht in die Ausgangssäure XIV zurückverwandeln läßt. Die Carboxylgruppen dürften hier also in 1.4- oder 1.5-Stellung stehen, der Ring 2 sollte demnach ein Vier- oder Fünfring sein. Ein Vierring läßt sich nun mit den bereits sicher nachgewiesenen Gruppen (XV) nicht mehr konstruieren, es könnte sich also nur um einen Fünfring handeln. Es soll indessen hier nochmals hervorgehoben werden, daß diese Folgerungen nur dann zutreffen, wenn die Blancsche Methode auch bei komplizierten cyclischen Gebilden ihre Gültigkeit behält. Will man die Ergebnisse dieser Untersuchung besonders vorsichtig wiedergeben, kann man sagen: Die aus Ring 1 entstehende Dicarbonsäure verhält sich wie in der aliphatischen Reihe eine substituierte Adipinsäure, die Dicarbonsäure aus Ring 2 wie in der aliphatischen Reihe eine substituierte Glutarsäure.

#### Umsetzungen am Ring 1.

Zur Bereitung des Dihydro-cholesterins wurde Cholesterin in essigsaurer Lösung bei  $100^\circ$  mit Palladiummoor und Wasserstoff geschüttelt<sup>1)</sup>. Die Oxydation zur Dicarbonsäure geschah nach der Vorschrift von Windaus und Uibrig<sup>2)</sup>.

#### Keton $C_{26}H_{44}O$ (IV).

5 g Dicarbonsäure (III) wurden in einer kleinen Retorte mit Essigsäure-anhydrid übergossen und im Luftbad bei gewöhnlichem Druck langsam erhitzt, bis das Essigsäure-anhydrid vollständig abdestilliert war; dann wurde die Retorte mit einer Vorlage verbunden, die Apparatur auf etwa 15—20 mm Druck evakuiert und die Temperatur im Luftbad auf  $250^\circ$  gesteigert. Bei dieser Temperatur begann ein hellgelb gefärbtes Öl überzugehen, das rasch in der Vorlage und im Retortenbals zu schönen Krystallen erstarrte. In der Retorte selbst blieb nur eine Spur verkohlten Materials. Das Destillat wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit verdünnter Natronlauge gewaschen und dann eingedampft. Der hinterbleibende Rückstand wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und so in glänzenden Blättchen vom Schmp.  $100\text{--}100.5^\circ$  erhalten. Das neue Keton ist leicht löslich in Äther, in absolutem Alkohol und Eisessig, unlöslich in Wasser.

<sup>1)</sup> H. 101, 231 [1918].

<sup>2)</sup> B. 47, 2387 [1914].

0.1100 g Sbst.: 0.3364 g CO<sub>2</sub>, 0.1198 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O. Ber. C 83.79, H 11.91.

Gef. » 83.41, » 12.19.

Oxim: Beim Erwärmen einer alkoholischen Lösung des Ketons mit einer konzentrierten, wäßrigen Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid und Natriumacetat bildet sich sehr leicht das Oxim; es krystallisiert aus Alkohol in schönen, langen Nadeln und schmilzt bei 203°.

Mikroanalyse<sup>1)</sup>: 4.008 mg Sbst.: 11.835 mg CO<sub>2</sub>, 412 mg H<sub>2</sub>O. — 9.280 mg Sbst.: 0.298 ccm N (739 mm, 16°).

C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>ON. Ber. C 80.54, H 11.72, N 3.61.

Gef. » 80.53, » 11.50, » 3.69.

### Säure C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub> (V).

Während das Keton bei der Oxydation mit Chromsäure keine gut faßbaren Produkte liefert, läßt es sich mit rauchender Salpetersäure recht glatt aufspalten. 3 g Keton wurden mit einer Mischung von 20 ccm Eisessig und 20 ccm rauchender Salpetersäure (1.48) übergossen und 30 Minuten auf 75—80° erhitzt. Auf vorsichtigen Zusatz von Wasser schied sich aus der Lösung eine gelatineartige Masse ab, die aus einem Filzwerk äußerst feiner Nadelchen bestand; sie wurde abgesaugt, aus Benzol-Äther umkrystallisiert und so in Rosetten feiner Nadeln erhalten, die bei 234—235° schmolzen.

3.808 mg Sbst.: 10.30 mg CO<sub>2</sub>, 3.51 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 74.26, H 10.55.

Gef. » 73.77, » 10.32.

Titration: 0.1610 g Sbst. verbrauchten 7.4 ccm  $\frac{N}{10}$ -Lauge.

C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub> (zweibasisch) Äquivalentgewicht. Ber. 210. Gef. 217.

Destillation der Säure C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>: Die Destillation wurde hier genau so vorgenommen, wie bei der Säure C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>. Das Destillat krystallisierte bereits im Retortenhals; es wurde mit Äther herausgelöst, aus Petroläther umkrystallisiert und so in langen, derben Spießen vom Schmp. 153° gewonnen. Diese Krystalle waren unlöslich in Wasser, aber leicht löslich in warmer, verdünnter Kalilauge; die alkalische Lösung gab beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure eine Verbindung, die sich als identisch mit der Ausgangssäure C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub> erwies. Das Destillationsprodukt ist also sicher das normale Säureanhydrid C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>.

3.965 mg Sbst.: 11.23 mg CO<sub>2</sub>, 3.72 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 77.55, H 10.52.

Gef. » 77.25, » 10.50.

<sup>1)</sup> Für die Ausführung der Mikroanalysen nach Pregl danken wir Hrn. Dr. Hans Lieb in Graz vielmals.

## Umsetzungen am Ring 2.

Nitro-cholesterylchlorid (VIII): Bei der Bereitung dieser Verbindung sind wir etwas anders verfahren, als Mauthner und Suida<sup>1)</sup>; wir wollen darum unsere Versuche beschreiben: 12 g Cholesterylchlorid wurden fein zerrieben und in einer Pulverflasche erst mit 80 ccm Eisessig und dann mit 20 ccm roter, rauchender Salpetersäure 1.52 übergossen; dann wurde das Gemisch etwa eine Stunde kräftig gerührt, darauf mit etwa dem doppelten Volumen Wasser versetzt, das ausgefällte, gelblich grün gefärbte Reaktionsprodukt abgesaugt, auf Ton getrocknet und aus heißem Eisessig umkrystallisiert. Auf diesem Wege erhält man leicht reines Nitro-cholesterylchlorid in einer Ausbeute von 75 %. Durch Kochen mit Zinkstaub wurde es in  $\alpha$ -Chlor-cholestanon (IX) verwandelt.

Hetero-cholestenon (X): Der Versuch, das Chlor des Chlor-cholestanons direkt durch Wasserstoff zu ersetzen, führte nicht zu einheitlichen Produkten; wir haben darum aus dem Chlor-cholestanon Salzsäure abgespalten und zunächst das ungesättigte Keton bereitet: 5 g  $\alpha$ -Chlor-cholestanon wurden in warmem, absolutem Alkohol gelöst und die Lösung bei 50° mit 20 ccm 20-proz. Kalilauge versetzt. Auf Zusatz von etwas Wasser schied sich ein dicker, voluminöser Niederschlag aus, der abgesaugt, getrocknet und aus Methylalkohol umkrystallisiert wurde. Man erhält so feine Nadeln, die sich zu Kugeln und Rosetten zusammenlagern und bei 96° schmelzen.

4.134 mg Sbst.: 12.80 mg CO<sub>2</sub>, 4.34 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O Ber. C 84.44, H 11.75.

Gef. » 84.30, » 11.54.

Hetero-cholestanon: Zur Reduktion des Hetero-cholestenous zum Hetero-cholestanon wurden 5 g des ungesättigten Ketons in 100 ccm Eisessig gelöst und in einer Schüttelente mit Palladiummohr unter Einleiten von Wasserstoff einige Stunden geschüttelt. Nach dieser Zeit hatte sich das gebildete Reduktionsprodukt teilweise aus der Lösung abgeschieden; es wurde durch Erwärmen wieder in Lösung gebracht, die Lösung vom Palladiummohr abfiltriert und mit Wasser versetzt. Das ausgefällte Hetero-cholestanon wurde dann abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert. Das so erhaltene Material krystallisiert in glänzenden Blättchen, die bei 98—99° schmelzen.

4.167 mg Sbst.: 12.775 mg CO<sub>2</sub>, 4.42 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O Ber. C 83.86, H 12.00.

Gef. » 83.61, » 11.87.

<sup>1)</sup> M. 15, 104 [1894].

Oxim: Das Oxim wurde in der üblichen Weise bereitet und aus Alkohol umkrystallisiert. Es bildet sehr schöne, große, glänzende Nadeln, die bei 195° schmelzen.

3.973 mg Sbst.: 11.735 mg CO<sub>2</sub>, 4.10 mg H<sub>2</sub>O. — 5.270 mg Sbst.: 0.171 ccm N (736 mm, 17°).

C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>ON. Ber. C 80.72, H 11.81, N 3.49.

Gef. » 80.56, » 11.55, » 3.70.

Säure C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub> (XIV). Die beiden Oxydationsmittel Chromsäure und Salpetersäure wirken überraschenderweise auf Hetero-cholestanon ganz verschieden ein. Während die mit Chromsäure erhaltenen Reaktionsprodukte wenig Neigung zur Krystallisation besitzen, ist die mittels rauchender Salpetersäure gewonnene Dicarbonsäure sehr leicht zu reinigen und sehr schön krystallisiert. 1 g Hetero-cholestanon wurde mit einem Gemisch von 6 ccm rauchender Salpetersäure und 5 ccm Eisessig übergossen und im Wasserbad auf 70—75° erwärmt. Nach kurzer Zeit war Lösung erfolgt, und es begann eine reichliche Entwicklung von Oxyden des Stickstoffs. Nach etwa 15 Minuten ließ man langsam abkühlen und beobachtete nun, wie die gebildete Säure sich allmählich in seidenglänzenden Nadeln abschied. Diese wurden nach vollständiger Abkühlung abgesaugt und dann aus heißem Eisessig umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei raschem Erhitzen bei 273° unter Zersetzung.

4.385 mg Sbst.: 11.985 mg CO<sub>2</sub>, 4.15 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 74.59, H 10.67.

Gef. » 74.54, » 10.59.

Säure-anhydrid: 1 g der Säure wurde in der mehrfach beschriebenen Weise im Vakuum destilliert; das Destillat krystallisierte leicht und vollständig beim Reiben, es wurde mit Äther herausgelöst und nach dem Verdampfen des Äthers aus wenig Essigsäure-anhydrid oder aus verdünntem Aceton umkrystallisiert. Man gewinnt so lange Nadeln, die scharf bei 118° schmelzen und in Äther, Benzol, Petroläther leicht, in Alkohol, Aceton und Essigsäure-anhydrid etwas schwerer löslich sind. In verdünnter, warmer Kalilauge löst sich der Stoff leicht auf und liefert beim Ansäuern die Säure XIV zurück. Es handelt sich also zweifellos um das Anhydrid der Säure; dies geht auch daraus hervor, daß ein mit dem eben beschriebenen identischer Stoff entsteht, wenn man die Säure XIV mit Essigsäure-anhydrid kocht.

4.160 mg Sbst.: 11.89 mg CO<sub>2</sub>, 3.95 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.83, H 10.64.

Gef. » 77.95, » 10.63.

Der Firma J. A. Riedel, Berlin-Britz, die uns mehrere Kilogramm Cholesterin für unsere Untersuchungen zur Verfügung stellte, danken wir vielmals für ihr außerordentliches Entgegenkommen.