

Wird die obige Säure einige Zeit mit alkohol. Salzsäure gekocht, so kristallisiert beim Erkalten ein gleichfalls citronengelber Körper aus, der bei 148—149° schmilzt, oberhalb dieser Temperatur sich unter lebhafter Gasentwicklung in ein zähes Öl umwandelt, und in dem den Analysen nach das Dichlorhydrat des Stoffes XVIII vorliegt.

5.193 mg Sbst.: 10.030 mg CO<sub>2</sub>, 2.560 mg H<sub>2</sub>O, 0.020 mg Rst. — 2.331 mg Sbst.: 0.169 ccm N (24°, 750 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub> · 2HCl. Ber. C 51.86, H 5.81, N 8.07. Gef. C 52.88, H 5.54, N 8.01.

### 334. H. Lettré und M. Müller: Einige Umsetzungen am Cholestantriol.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 11. August 1937.)

Vor einiger Zeit berichteten Butenandt und Hausmann<sup>1)</sup> über die Darstellung eines  $\Delta^4$ -Cholesten-diols-(3.6) aus Cholesteryl-acetat mit Hilfe von Selendioxyd. Heilbron, Jones und Spring<sup>2)</sup> stellten einen isomeren Stoff gleicher Struktur aus den Bromierungsprodukten des 6-Keto-cholestanol-acetats her. Diese Befunde veranlassen uns zur Mitteilung der Ergebnisse einiger Versuche, die wir vor zwei Jahren aus anderen Gründen durchgeführt haben. Die Fragestellung, von der wir ausgingen, war folgende: Die beiden bekannten Ergostadien-triole-(3.5.6) gehen beim Erhitzen auf 200° [als freie Alkohole<sup>3)</sup> oder Ester<sup>4)</sup>] in Dehydro-ergosterin über (I in II). Das vierfach ungesättigte Dehydro-ergosterin enthält nach den Untersuchungen von Honigmann<sup>5)</sup> und von M. Müller<sup>6)</sup> zwei seiner Doppelbindungen in der gleichen Lage wie das Ergosterin, also in Konjugation von C<sub>5</sub> nach C<sub>6</sub> und C<sub>7</sub> nach C<sub>8</sub> im Ring B des Sterinskeletts. Die Abspaltung von 2 Mol. Wasser bzw. von 1 Mol. Säure und 1 Mol. Wasser aus der 5.6-Stellung liefert unter Wanderung der Doppelbindungen das System der Ergosterindoppelbindungen. Es war zu untersuchen, ob sich das Cholestan-triol-(3.5.6) analog verhält, um so einen neuen Weg in die Reihe der 7-Dehydro-sterine<sup>7)</sup> zu finden.

Das freie Cholestantriol zersetzte sich bei der Destillation, definierte Reaktionsprodukte konnten nicht gefaßt werden. Das Dibenzolat des Cholestantriols spaltete beim Erhitzen auf 210° bei 1 mm 1 Mol. Benzoesäure ab. Das Reaktionsprodukt konnte als das Benzoat des  $\alpha$ -Cholesterinoxyds identifiziert werden. Durch Verseifung ließ sich der Stoff in  $\alpha$ -Cholesterinoxyd und weiter durch Acetylierung unter gleichzeitiger Aufspaltung des Oxydringes<sup>8)</sup> in Cholestantriol-diacetat verwandeln. Cholestantriol-diacetat destillierte unter den angegebenen Bedingungen unverändert über.

<sup>1)</sup> B. **70**, 1154 [1937]; s. a. Rosenheim u. Starling, Journ. chem. Soc. London **1937**, 377.      <sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. London **1937**, 801.

<sup>3)</sup> Windaus u. Linsert, A. **465**, 148 [1928].

<sup>4)</sup> Achtermann, Ztschr. physiol. Chem. **217**, 281 [1933].

<sup>5)</sup> A. **508**, 89 [1934].

<sup>6)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **231**, 75 [1935].

<sup>7)</sup> Windaus, Lettré u. Schenck, A. **520**, 98 [1935]; Wunderlich u. Linsert, Ztschr. physiol. Chem. **241**, 116 u. 125 [1936].

<sup>8)</sup> s. a. Lettré u. Hagedorn, Ztschr. physiol. Chem. **242**, 210 [1936].

Im Gemisch mit Bariumcarbonat spaltete es 1 Mol. Essigsäure ab und ging in das Acetat des  $\alpha$ -Cholesterinoxyds über, das außer durch Vergleich durch Verseifung zum  $\alpha$ -Cholesterinoxyd und durch Acetylierung zum Cholestantriol-diacetat identifiziert wurde. Die Umwandlung der Ester des Cholestantriols bleibt also unter Abspaltung von nur einem Mol. Säure bei der Bildung des Oxyds stehen (III in IV.) Dieses Oxyd zeigt also eine ganz überraschende Stabilität und Bildungstendenz<sup>9)</sup>.

Um die Bildungsmöglichkeit des Oxyds auszuschließen, haben wir andere Derivate des Cholestantriols untersucht, in denen die tertiäre Hydroxylgruppe an C<sub>5</sub> schon entfernt oder ersetzt ist. Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure wird aus Cholestantriol-diacetat 1 Mol. Wasser abgespalten<sup>10)</sup>. Es entsteht das Diacetylderivat eines Cholestendiols C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>. Wir haben das freie Diol dargestellt und seine Zusammensetzung durch Analyse des Bis-3.5-dinitrobenzoesäure-esters sichergestellt. Beim Erhitzen des Dibenzoats dieses Diols trat Abspaltung von Benzoesäure ein, aus dem Rückstand konnte aber nur unverändertes Ausgangsmaterial isoliert werden, so daß diese Reaktionsfolge auch keine Umwandlung des Cholestantriols in einen zweifach ungesättigten Alkohol ermöglicht.

Cholestantriol geht bei der Behandlung mit methylalkoholischer Salzsäure in ein Chlorhydrin C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>O<sub>2</sub>Cl über, aus dem durch Abspaltung von HCl mit Hilfe von alkoholischer Lauge das  $\beta$ -Cholesterinoxyd (eine stereoisomere Form des  $\alpha$ -Oxyds) entsteht<sup>11)</sup>. Das Chlorhydrin ließ sich in ein Diacetat und ein Dibenzoat verwandeln, das tertiäre Hydroxyl an C<sub>5</sub> im Cholestantriol ist also durch Chlor ersetzt worden. Das Dibenzoat des Chlorhydrins haben wir erhitzt sowie bei 180° mit Chinolin behandelt. Es spaltete hierbei Chlorwasserstoff ab, teilweise auch Benzoesäure. Das faßbare Reaktionsprodukt war das Dibenzoat eines Cholestendiols C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>. Die Abspaltung der Benzoesäure aus der 6-Stellung scheint demnach nicht vor der aus der 3-Stellung bevorzugt zu sein.

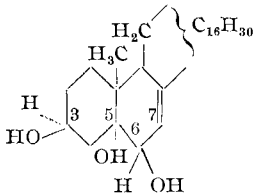
Es war überraschend, daß die beiden Endiole, die man aus Cholestantriol-diacetat und aus dem Chlorhydrin bekommt, nicht identisch sind, obschon man ihnen nach der Art ihrer Darstellung die Struktur eines  $\Delta^4$ -Cholesten-diols-(3.6) mit gleicher räumlicher Anordnung der Hydroxyle an C<sub>3</sub> und C<sub>6</sub> zuschreiben sollte. Wir haben beide Endiole mit Chromsäure oxydiert, in der Erwartung, zu dem bekannten  $\Delta^4$ -Cholesten-dion-(3.6) (Oxycholestenon) zu kommen. Dies war nicht der Fall. Die beiden Oxydationsprodukte sind weder unter sich noch mit Oxycholestenon identisch und zeigen keine Ultraviolettabsorption im langwelligen Gebiet bis 230 m $\mu$ , sie sind also keine  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Ketone. Nach dem Erscheinen der Arbeit von Heilbron erkannten wir, daß das Oxydationsprodukt des Endiols aus dem Chlorhydrin mit Cholestan-dion-(3.6) identisch ist. Für dieses Endiol wäre demnach die Struktur eines  $\Delta^4$ -Cholesten-diols-(3.6) als bewiesen anzusehen. Worin der Unterschied gegenüber den beiden anderen von Butenandt und von Heilbron beschriebenen Endiolen besteht, ist nicht aufgeklärt. Die Formulierung, die man dem Endiol aus Cholestantriol-

<sup>9)</sup> Nach einer Privatmitteilung von E. Fernholz bleibt  $\alpha$ -Cholesterinoxyd beim mehrstündigen Erhitzen mit feinverteiltem Nickel auf 220° unverändert.

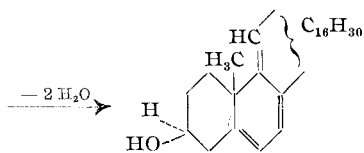
<sup>10)</sup> Westphalen, B. 48, 1064 [1915]; Heilbron, Journ. chem. Soc. London 1934, 1580.

<sup>11)</sup> Windaus, Ztschr. physiol. Chem. 117, 154 [1921].

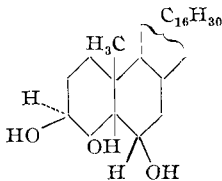
diacetat bisher gegeben hat<sup>12)</sup>, ist sicher nicht richtig. Der Befund, daß dieser Stoff sich durch Oxydation weder in Oxycholestenon noch in Cholestan-dion-(3.6) überführen läßt, seine Verschiedenheit von den anderen in der Literatur beschriebenen Endiolen, machen es wahrscheinlich, daß dieser Stoff nicht eine stereoisomere Form eines  $\Delta^4$ -Cholesten-diols-(3.6) ist, sondern eine andere Struktur hat. Möglicherweise handelt es sich bei seiner Entstehung nicht um eine einfache Abspaltung von Wasser; diese Abspaltung könnte von Umlagerungen im Molekül begleitet sein, etwa einer Retropinakolin-



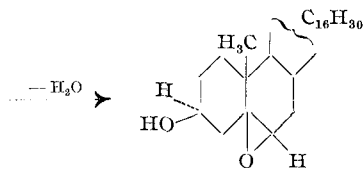
I. Ergostadien-triol-(3.5.6).



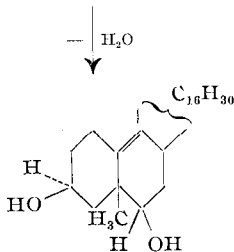
II. Dehydro-ergosterin.



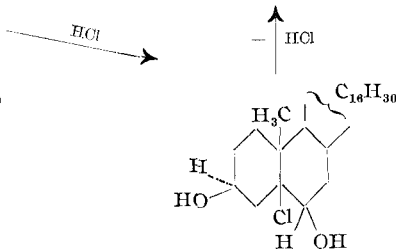
III. Cholestan-triol-(3.5.6).  
Diacetat.



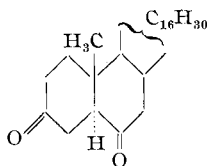
IV.  $\alpha$ -Cholesterinoxyd.  
 $\beta$ -Cholesterinoxyd.



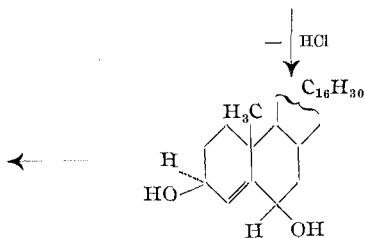
V. Endiol (Formulierung unter Annahme  
einer Retropinakolin-Umlagerung).



VI. Chlorhydrin  $C_{27}H_{47}O_2Cl$ .  
Dibenzoat



VII. Cholestan-dion-(3.6).



VIII.  $\Delta^4$ -Cholesten-diol-(3.6).

<sup>12)</sup> Lettré u. Inhoffen, Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Stuttgart 1936, 33.

Umlagerung, die zu einem Stoff der Formel V führen könnte<sup>13)</sup>. An der Verknüpfung der Ringe A und B muß sich ein quartäres C-Atom befinden, da es uns nicht gelungen ist, durch Platindehydrierung zu einem Stoff von Phenol-Charakter zu kommen.

Für die vorliegende Frage ergibt sich aus diesen Versuchen, daß die Abspaltung der Elemente des Wassers beim Cholestantriol (zum Unterschied von den Ergostadienolen) nicht zum Typ der 7-Dehydrosterine führt, sondern durch Stabilisierung zum Oxyd oder durch innermolekulare Umlagerungen der gewünschten Reaktion ausweicht.

M. Müller dankt der I.-G. Farbenindustrie A.-G. für die Gewährung eines Stipendiums während der Durchführung dieser Arbeit.

### Beschreibung der Versuche.

Erhitzen von Cholestantriol: 2 g Cholestantriol wurden bei 1 mm auf 220 bis 240° erhitzt. Es destillierte ein helles Öl, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Mit Chloralhydrat entstand eine grünlich-blaue Färbung. Durch Veresterung mit 3.5-Dinitro-benzoesäure konnten keine einheitlichen Produkte gefaßt werden.

Erhitzen von Cholestantriol-dibenzoat: 2 g Cholestantriol-dibenzoat wurden bei 1 mm 2 Std. auf 200 bis 210° erhitzt. Benzoessäure sublimierte bald und wurde durch Schmelzp. und Mischschmelzp. identifiziert. Der Erhitzungsrückstand wurde aus Äther-Methanol umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 181°.

5.159 mg Sbst.: 15.220 mg CO<sub>2</sub>, 4.560 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 80.57, H 9.95. Gef. C 80.46, H 9.89.

Durch Verseifung wurde α-Cholesterinoxid vom Schmp. 142° erhalten, das durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde. Zur weiteren Identifizierung wurde das Oxyd mit Essigsäureanhydrid und Kaliumacetat erhitzt, wobei es in das Cholestantriol-diacetat vom Schmp. 165—166° überging.

Erhitzen von Cholestantriol-diacetat: 2 g Cholestantriol-diacetat wurden im Vak. der Ölpumpe auf 220° erhitzt. Das Destillat bestand aus unverändertem Ausgangsmaterial. 2 g Cholestantriol-diacetat wurden mit der gleichen Gewichtsmenge Bariumcarbonat gemischt und auf 220° erhitzt. Nach Anlegen von Vakuum destillierte das Reaktionsprodukt schnell über. Es erwies sich als das Acetylderivat des α-Cholesterinoxids (Schmp. 97—98°). Durch Acetylierung wurde es in Cholestantriol-diacetat und dieses durch Verseifung in Cholestantriol verwandelt.

Darstellung des Endiols aus Cholestantriol-diacetat: Cholestendiol-diacetat wurde nach Heilbron durch Behandlung von Cholestantriol-diacetat mit Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure dargestellt. 2 g Cholestendiol-diacetat wurden durch 1-stdg. Erwärmen mit alkohol. Kalilauge verseift. Das Produkt wurde mit Wasser ausgefällt,

<sup>13)</sup> analog Befunden von Cohen, Cook u. Hewett, Journ. chem. Soc. London 1935, 445.

abfiltriert, getrocknet und aus Methanol unter Zusatz von Wasser umkrystallisiert. Das Endiol krystallisiert in Nadeln, die unscharf von 99 bis 108° schmelzen. Augenscheinlich hält das Endiol Lösungsmittel sehr fest. Die Analyse des freien Endiols liefert schlechte Ergebnisse. Bei der Liebermann-Burchardschen Reaktion tritt eine rein rote Farbe auf.

5.344 mg Sbst.: 15.310 mg CO<sub>2</sub>, 5.550 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 80.52, H 11.52. Gef. C 78.21, H 11.63.

3.5-Dinitrobenzoesäure-ester: Durch Umsetzung des Endiols mit 3.5-Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin. Aus Aceton-Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 231°.

5.318 mg Sbst.: 12.135 mg CO<sub>2</sub>, 3.040 mg H<sub>2</sub>O. — 3.087 mg Sbst.: 0.194 ccm N<sub>2</sub> (27°, 751 mm).

C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 62.25, H 6.38, N 7.08. Gef. C 62.24, H 6.40, N 7.08.

Dibenzoat: Darstellung durch Umsetzung des Endiols mit Benzoylchlorid in Pyridin. Aus Chloroform-Methanol farblose Nadeln. Das Dibenzoat tritt in zwei Modifikationen auf, die sich beim Schmelzvorgang zu erkennen geben. Das Produkt schmilzt zunächst bei 160—161°. Läßt man die Schmelze wieder erstarren, so schmilzt sie bei 177—178°. Je nach der Erhitzungsgeschwindigkeit kann man beide Schmelzpunkte gleichzeitig oder einzeln beobachten.

5.238 mg Sbst.: 15.460 mg CO<sub>2</sub>, 4.170 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>41</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 80.60, H 8.92. Gef. C 80.31, H 8.91.

Erhitzen des Endiol-dibenzoats: 2 g Dibenzoat wurden 2 Stdn. bei 1 mm auf 210° erhitzt. Es trat eine geringe Sublimation von Benzoesäure auf. Der Rückstand wurde aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. Er zeigte auch im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial gleiche Schmelzercheinungen.

4.672 mg Sbst.: 13.765 mg CO<sub>2</sub>, 3.670 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>41</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 80.60, H 8.92. Gef. C 80.35, H 8.79.

Oxydation des Endiols: 1 g Endiol wurde in 120 ccm Eisessig gelöst und bei 4° mit der Lösung von 0.8 g Chromsäureanhydrid in wenig Wasser versetzt. Die Mischung wurde bei dieser Temperatur 24 Stdn. aufbewahrt. Die überschüss. Chromsäure wurde mit Bisulfit reduziert. Die mit Wasser versetzte Lösung wurde ausgeäthert, die ätherische Schicht zur Entfernung von sauren Anteilen mit Natronlauge gewaschen. Der Äther-Rückstand wurde aus Aceton-Methanol und aus Methanol unter Zusatz von Wasser umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 142—143°. Die 0.02-proz. Lösung in Äther zeigte bis 230 m $\mu$  keine Lichtabsorption.

5.168 mg Sbst.: 14.765 mg CO<sub>2</sub>, 4.670 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub> (?). Ber. C 78.20, H 10.22. Gef. C 77.92, H 10.11.

Diacetat des Chlorhydrins: 0.5 g des nach Windaus dargestellten Chlorhydrins wurden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid  $\frac{1}{2}$  Stde. erhitzt. Das mit Wasser ausgefällte Reaktionsprodukt wurde aus Äther-Methanol umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 107—108°.

4.997 mg Sbst.: 13.045 mg CO<sub>2</sub>, 4.350 mg H<sub>2</sub>O. — 5.427 mg Sbst.: 1.395 mg AgCl.  
C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>O<sub>4</sub>Cl. Ber. C 71.15, H 9.83, Cl 6.78. Gef. C 71.19, H 9.74, Cl 6.36.

Dibenzoat des Chlorhydrins: 3 g Chlorhydrin wurden in Pyridin mit Benzoylchlorid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Aceton umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 181°.

14.179 mg Sbst.: 3.180 mg AgCl.

$C_{41}H_{56}O_4Cl$ . Ber. Cl 5.49. Gef. Cl 5.54.

Erhitzen des Dibenzoats des Chlorhydrins: 1 g Dibenzoat wurde 2 Stdn. bei 1 mm auf 210° erhitzt. Es sublimierte eine geringe Menge Benzoessäure über. Der Rückstand bildete, aus Äther-Methanol umkrystallisiert, Nadeln vom Schmp. 179°. 1 g Dibenzoat des Chlorhydrins wurde mit 10 ccm Chinolin auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt zeigte den Schmp. 179° und gab mit dem durch Erhitzen gewonnenen Produkt keine Depression.

4.779 mg Sbst.: 14.145 mg  $CO_2$ , 3.780 mg  $H_2O$ .

$C_{41}H_{64}O_4$ . Ber. C 80.60, H 8.92. Gef. C 80.72, H 8.85.

Darstellung des zweiten Endiols: 0.6 g des Cholestendioldibenzoats aus dem Chlorhydrin wurden mit alkohol. Kalilauge verseift. Das Reaktionsprodukt wurde aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Blättchen vom Schmp. 137—138°. Bei der Liebermann-Burchardschen Reaktion violette Färbung.

4.540 mg Sbst.: 13.335 mg  $CO_2$ , 4.630 mg  $H_2O$ .

$C_{27}H_{46}O_2$ . Ber. C 80.52, H 11.52. Gef. C 80.10, H 11.41.

Oxydation des zweiten Endiols: 0.5 g Endiol wurden, wie bei dem ersten Endiol beschrieben, oxydiert. Das neutrale Reaktionsprodukt krystallisierte aus Methanol in Nadeln vom Schmp. 168—169°. Die 0.02-proz. Lösung in Äther zeigte bis 230  $\mu$  keine Lichtabsorption. Mit dem gleichschmelzenden Cholestan-dion-(3.6) keine Depression.

3.783 mg Sbst.: 11.185 mg  $CO_2$ , 3.720 mg  $H_2O$ .

$C_{27}H_{44}O_2$ . Ber. C 80.93, H 11.08. Gef. C 80.63, H 11.0.

### 335. Paul Kränzlein: Beitrag zur Friedel-Craftsschen Reaktion, II. Mitteil.: Die Einwirkung von Phthalsäure-anhydrid auf Acylarylide.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 16. Juni 1937.)

Nachdem bei den Friedel-Craftsschen Reaktionen der Einwirkung von Chlor-acetylchlorid auf die Acetylverbindungen von 4-Amino-1.2-dimethylbenzol, 5.6.7.8-Tetrahydro-2-naphthylamin und 5-Amino-hydrinden feststand, daß Chlor-acetylchlorid immer in *o*-Stellung zum Acetaminorest und in *p*-Stellung zur Methylgruppe bzw. Tetramethylen- und Trimethylengruppe eingreift<sup>1)</sup>, lag die weitere Anwendung der Friedel-Craftsschen Reaktion nahe. An Stelle der Säurechloride wurden daher auch Anhydride, z. B. Phthalsäure-anhydrid auf die Acetylderivate der obengenannten Basen zur Einwirkung gebracht. Bisher war noch kein Beispiel dafür bekannt, daß Phthalsäure-anhydrid mit Acetamino-aryliden reagiert. Schließlich wurde aber gefunden, daß bei der Einwirkung von Phthalsäure-anhydrid und Aluminiumchlorid auf 4-Acetamino-1.2-dimethylbenzol die Frage der Verwendung eines geeigneten indifferenten Lösungsmittels von ausschlag-

<sup>1)</sup> Dissertat. P. Kränzlein, Würzburg 1936.