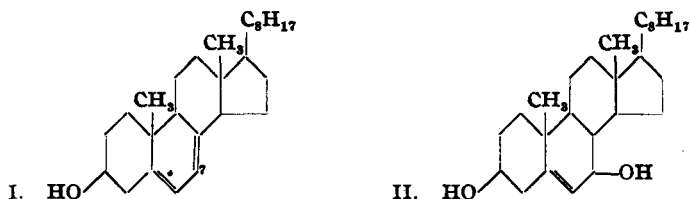


76. Hans-Joachim Eckhardt: Versuche zur Darstellung von 7-Dehydro-cholesterin über ein 7-Amino-cholesterin.

[Aus d. Allgem. chem. Universitätslaborat. Göttingen.]
(Eingegangen am 22. Januar 1938.)

Von den bisher bekannten antirachitisch wirksamen Vitaminen besitzt das Vitamin D₃¹⁾ ein besonderes Interesse, da es sich physiologisch wie bestrahltes tierisches Sterin verhält²⁾. Die Vermutung, daß es somit als das antirachitische Vitamin des Tierreichs anzusehen ist, konnte durch seine Isolierung aus verschiedenen Fischleberölen durch H. Brockmann³⁾ sowie Zucker und Mitarbeiter⁴⁾ gestützt werden. Außerdem gelang es Windaus und Bock⁵⁾, aus dem Sterin der Schweineschwarte das Provitamin D₃, das 7-Dehydro-cholesterin (I), darzustellen, und auch im Sterin der Wellhornschnecke (*Brucinum undatum*) konnte man im hiesigen Institut⁶⁾ 7-Dehydro-cholesterin nachweisen.



Damit war ein unmittelbares Interesse an einer einfachen Darstellungsmethode für das Vitamin D₃ bzw. für das 7-Dehydro-cholesterin gegeben. Das Verfahren von Windaus, Lettré und Schenck⁷⁾ erweist sich als umständlich, da die Darstellung über relativ viele Stufen verläuft. Zur Bereitung kleinerer Mengen 7-Dehydro-cholesterin für den Laboratoriumsgebrauch ist es zwar nicht unbequem, von natürlich vorkommendem Material, wie z. B. dem Sterin der Wellhornschnecke, auszugehen, das bis zu 27% Provitamin enthält. Durch Verseifen der Schnecken ist lediglich das Sterin abzutrennen, aus dem sich das Provitamin, wenn es bereits in einem so hohen Prozentsatz wie in diesem Falle vorliegt, verhältnismäßig leicht durch Adsorbieren an Aluminiumoxyd isolieren läßt.

Auf einem anderen Wege ist es bisher lediglich Barr, Heilbron und Mitarbeitern⁸⁾ gelungen, 7-Dehydro-cholesterin zu erhalten. Durch Oxydation des sauren Phthalsäure-esters des Cholesterins gelangten sie direkt zu einem β -7-Oxy-cholesterin (II), dessen Dibenzoat bei der thermischen Zersetzung 7-Dehydro-cholesterin lieferte. Diese Darstellungsweise stellt aber keine Verbesserung gegenüber dem Verfahren von Windaus, Lettré und Schenck dar, da das β -7-Oxy-cholesterin nach Angaben der Verf. nur in 10-proz. Ausbeute entsteht.

¹⁾ Windaus, Schenck u. Werder, *Ztschr. physiol. Chem.* **241**, 100 [1936]; *Fr. Schenck, Naturwiss.* **25**, 159 [1937].

²⁾ W. Grab, *Ztschr. physiol. Chem.* **243**, 63 [1936].

³⁾ *Ztschr. physiol. Chem.* **241**, 104 [1936]; **245**, 96 [1937]; **249**, 146 [1937].

⁴⁾ *Naturwiss.* **26**, 11 [1938]. ⁵⁾ *Ztschr. physiol. Chem.* **245**, 165 [1937].

⁶⁾ Windaus, *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen Fachgr. 3, N. F. Bd. I, Nr. 18*; Wetter, *Dissertat. Göttingen*, 1937. ⁷⁾ *A.* **520**, 98 [1935].

⁸⁾ T. Barr, I. M. Heilbron, E. G. Parry u. F. S. Spring, *Journ. chem. Soc. London* **1936**, 1437.

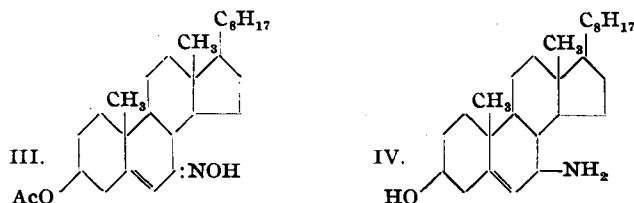
Alle anderen bisher beschriebenen Versuche zur Darstellung von 7-Dehydro-cholesterin waren ohne Erfolg. H. Lettré und M. Müller⁹⁾ versuchten durch Wasserabspaltung von Cholestantriol-(3.5.6) zum 7-Dehydro-cholesterin zu kommen, doch verlief die Reaktion nicht in der gewünschten Richtung.

Heilbron und Mitarbeiter¹⁰⁾ bereiteten ein 7-Brom-6-keto-cholestanol-acetat. Beim Umsetzen dieses Stoffes mit Silbernitrat in Pyridin trat jedoch nicht die erwartete Bromwasserstoffspaltung ein, sondern es wurde ein 6.7-Diketo-cholestanol-acetat erhalten.

Wunderlich¹¹⁾ versuchte, durch Dehydrieren von Cholesterin unter Zuhilfenahme verschiedener Katalysatoren Provitamin anzureichern, was jedoch nur in bescheidenem Maße möglich war.

Zur Einführung von Doppelbindungen in hydroaromatische Stoffe hat man häufig — besonders bei den Camphern und Terpenen — den Weg über die Amine genommen¹²⁾. Die thermische Zersetzung ihrer Salze oder quartären Ammoniumderivate liefert in vielen Fällen den gewünschten, ungesättigten Stoff. Ich habe versucht, dieses Verfahren auf die Sterinreihe zu übertragen und zur Darstellung von 7-Dehydro-cholesterin zu verwenden.

Ausgehend vom 7-Keto-cholesterin-acetat habe ich zunächst dessen Oxim (III) dargestellt und dieses mit Natrium und Alkohol reduziert. Hierbei erhält man in 60-proz. Ausbeute das 7-Amino-cholesterin (IV), das in



seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften sehr dem von Windaus und Adami¹³⁾ beschriebenen Cholesterylammin (3-Amino-cholesten) ähnelt. Wie dieses entsteht das 7-Amino-cholesterin bei der Reduktion nicht als ein einheitlicher Stoff, sondern als ein Gemisch von Isomeren, die sich durch einfaches Umkrystallisieren kaum trennen lassen. Die Konstanten des Amins und seiner Salze schwanken dadurch immer etwas. Die Versuche zur thermischen Zersetzung werden aber durch diese Uneinheitlichkeit des Materials kaum berührt.

Bei Einwirkung von Essigsäure-anhydrid auf 7-Amino-cholesterin bei Zimmertemperatur bilden sich *N*-Acetyl-Derivate, die in Äther unlöslich sind. Ihre Löslichkeit in Alkohol ist so verschieden, daß wenigstens hier eine weitgehende Trennung der Isomeren möglich ist. (Auch beim 3-Amino-cholesten wurde Entsprechendes beobachtet.) Acetyliert man das Amin in der Hitze, so wird auch die OH-Gruppe an C₃ verestert. Das 7-*N*-Acetamino-cholesterin-acetat ist wieder in Äther löslich und gibt merkwürdigerweise die Liebermannsche Farbreaktion der ungesättigten Sterine nicht, obwohl eine Doppelbindung sicher nachweisbar ist.

⁹⁾ B. 70, 1947 [1937].

¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London 1937, 801.

¹¹⁾ Dissertat. Göttingen, 1937.

¹²⁾ O. Wallach, „Campher und Terpene“, 2. Aufl., S. 94 [1914].

¹³⁾ B. 44, 3051 [1911].

Methyljodid wird von 7-Amino-cholesterin glatt angelagert, und man kann auch ohne Schwierigkeit ein Dimethyl-amino-cholesterin darstellen. Dagegen erwies sich ein quartäres Ammoniumderivat bisher als nicht zugänglich.

Um das 7-Amino-cholesterin in 7-Dehydro-cholesterin überzuführen, wurde das Phosphat des Amins im Hochvakuum thermisch zersetzt, da hierbei wegen der Schwerflüchtigkeit der Phosphorsäure eine Ammoniakabspaltung besonders leicht eintreten sollte. Es entsteht jedoch bei dieser Reaktion kein 7-Dehydro-cholesterin, sondern man erhält ein Cholestatriën (V) mit einem Absorptionsmaximum bei 302 m μ (Fig. 1). Durch die Einwirkung der Phosphorsäure ist also augenscheinlich neben der NH₂-Gruppe an C₇ auch die OH-Gruppe an C₃ als Wasser abgespalten worden. Für die Lage der Doppelbindungen des Cholestatriëns nach Formel V spricht vor allem das langwellige Absorptionsspektrum.

Das gleiche Cholestatriën entsteht auch bei der thermischen Zersetzung des Hydrochlorids und des Borats des 7-Amino-cholesterins¹⁴⁾ und es läßt sich außerdem noch im Destillat von 7-Dimethylamino-cholesterin (wenn man dieses bei 15 mm destilliert) und dessen Oxalats durch das Spektrum nachweisen. Ferner entsteht der Kohlenwasserstoff in geringer Menge, wenn man 7-Oxy-cholesterin-3-benzoat mit saurem Kaliumphosphat erhitzt.

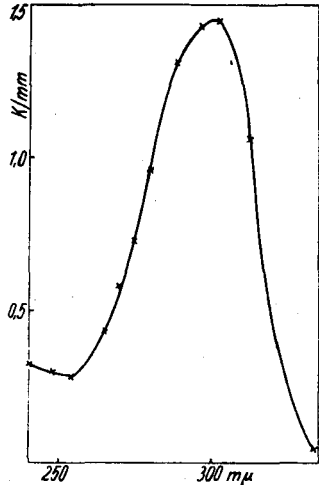
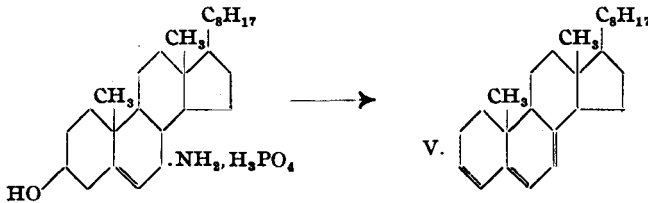


Fig. 1. Cholestatriën. Absorptionskonstante $K = 2.3/c.d \log J/J_0$ ber. für 0.02-proz. Lösung (in Äther).



(Das 7-Oxy-cholesterin-3-benzoat erhält man bei der Einwirkung von Benzoesäure-anhydrid auf 7-Oxy-cholesterin. Es ist ohne Zusatz wasserabspaltender Mittel im Hochvakuum unzersetzt destillierbar.) Die freien Amine werden durch Erhitzen im Hochvakuum nicht verändert und zeigen nachher keine Spur eines 7-Dehydro-cholesterin- oder Cholestatriën-Spektrums.

Auch aus den Benzoylderivaten des 7-Amino-cholesterins habe ich vergeblich versucht, 7-Dehydro-cholesterin darzustellen. Ein *N*-Benzamino-cholesterin ist im Hochvakuum unzersetzt destillierbar. Ein auch an C₃

¹⁴⁾ Nebenher erhält man bei der Zersetzung dieser Salze auch noch ätherunlösliche Teile im Destillat, die kein charakteristisches Spektrum zeigen und daher nicht weiter untersucht wurden.

benzoyliertes Produkt spaltet dabei nur Benzoesäure ab¹⁵). Offenbar sitzt also der Benzamidrest an C₇ fester als die Benzoesäure an C₃.

Eine Umwandlung des 7-Amino-cholesterins oder eines seiner Derivate in 7-Dehydro-cholesterin erscheint also nach den angeführten Tatsachen kaum möglich, zumal es bisher nicht gelungen ist, eine quartäre Ammoniumbase des 7-Amino-cholesterins darzustellen, deren Zersetzung ja besonders aussichtsreich sein würde.

Hrn. Prof. Dr. Windaus möchte ich für die Anregung und Unterstützung meiner Arbeit meinen aufrichtigen Dank ausdrücken.

Beschreibung der Versuche.

1) Oxim des 7-Keto-cholesterin-acetats.

10 g 7-Keto-cholesterin-acetat⁷⁾ werden in 150 ccm heißem Alkohol gelöst, dazu gibt man eine aus 4 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 6 g wasserfreiem Natriumacetat in Alkohol bereitete Lösung. Nach 6-stdg. Kochen unter Rückfluß scheidet sich beim Erkalten das Oxim in glänzenden Blättchen aus. Ausb. 90%. Es ist leicht löslich in Äther, Chloroform und heißem Essigester, schwerer in Äthanol und Methanol. Aus Essigester-Methanol bildet es kleine Prismen vom Schmp. 184°. Sein Absorptionsmaximum liegt etwas langwelliger als das des Ketons (bei 238 m μ); außerdem ist seine Bande wesentlich breiter als bei diesem (Fig. 2).

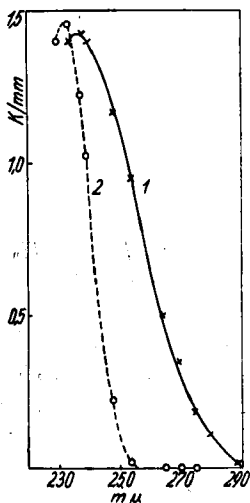


Fig. 2.

- 1) 7-Ketoxim-cholesterin-acetat
 - 2) 7-Keto-cholesterin-acetat
- K ber. für 0.02 Proz. Lösung (Äther).

2.479 mg Sbst.: 7.840 mg CO₂, 2.610 mg H₂O. — 3.169 mg Sbst.: 0.102 ccm N₂ (26°, 738 mm).

C₂₇H₄₆O₂N. Ber. C 78.00, H 10.92, N 3.37. Gef. C 77.82, H 10.62, N 3.57.

2) Reduktion des 7-Ketoxim-cholesterin-acetats.

7-Amino-cholesterin und Derivate.

3 g 7-Ketoxim-cholesterin-acetat werden in 60 ccm heißem absol. Alkohol gelöst, im Verlauf von 4—5 Stdn. werden unter Erwärmen auf dem

¹⁵⁾ Im Destillat findet sich neben unzersetztem Ausgangsmaterial und Benzoesäure ein Stoff mit einem hohen Absorptionsmaximum bei 240 m μ . Danach handelt es sich vielleicht um ein 7-N-Benzamino-cholestadien-(3.5). Wegen Substanzmangels konnte er nicht mehr rein dargestellt werden.

33.1 mg Sbst.: 2 ccm Chloroform, 1 = 10 cm.
 α : — 3.25°, $[\alpha]_D^{25}$: — 196°.

2.840 mg Sbst.: 7.930 mg CO₂, 2.560 mg H₂O. —
 3.569 mg Sbst.: 0.102 ccm N₂ (25°, 747 mm).

C₂₉H₄₇O₃N. Ber. C 76.08, H 10.35, N 3.06.
 Gef. „ 76.15, „ 10.08, „ 3.14.

7-Ketoxim-cholesterin.

0.1 g 7-Ketoxim-cholesterin-acetat werden in 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge verseift. Das 7-Ketoxim-cholesterin kristallisiert in langen feinen Nadeln aus und schmilzt bei 235° (Zers.).

Wasserbade 45 g Natrium und 500 ccm Alkohol zugeben. Wenn alles Natrium verbraucht ist, versetzt man mit 1.5 l Wasser und äthert mehrmals aus. Den öligen Äther-Rückstand nimmt man in etwa 20 ccm Alkohol auf. Man gibt in der Hitze vorsichtig wäßrige 2-n. Salzsäure hinzu bis zur bleibenden Trübung. Beim Erkalten scheiden sich 2 g 7-Amino-cholesterin-hydrochlorid in kleinen Nadeln ab. (In den Mutterlaugen konnte als einziger definierter Bestandteil wenig 7-Ketoxim-cholesterin vom Schmp. 235° nachgewiesen werden.)

Das Hydrochlorid ist leicht löslich in Methanol, schwerer in Alkohol und Chloroform, unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther. Zum Umkrystallisieren löst man es in Alkohol und gibt in der Hitze wäßrige Salzsäure vorsichtig zu. (Beim Ersetzen einer alkohol. Lösung mit Wasser erhält man infolge Hydrolyse nur eine kolloidale Lösung von 7-Amino-cholesterin.)

Der Schmelzpunkt liegt nach einigem Umkrystallisieren bei 270° (Zers.). Da das 7-Amino-cholesterin als ein schwer trennbares Gemisch von Isomeren entsteht, kann man durch fortgesetztes Umlösen den Schmelzpunkt des Hydrochlorids bis auf 280° hochtreiben. Doch geben auch die niedriger schmelzenden Präparate richtige Analysen und sind für die weiteren Versuche brauchbar. Die optische Drehung ist schwach negativ. Die Werte schwanken zwischen -20° und -6° (Methanol).

5.015 mg Sbst.: 13.620 mg CO₂, 5.000 mg H₂O. — 4.487 mg Sbst.: 0.111 ccm N₂ (22.5°, 749 mm).

C₂₇H₄₇ONCl. Ber. C 73.98, H 11.05, N 3.27. Gef. C 74.06, H 11.16, N 2.82.

Zur Darstellung der freien Base erwärmt man das Hydrochlorid kurze Zeit in methylalkohol. Kalilauge, versetzt mit Wasser und äthert stark alkalisch aus. Den öligen Äther-Rückstand nimmt man in Methanol auf und ersetzt dieses auf dem Wasserbade nach und nach durch Aceton. Bei Beginn der Krystallisation läßt man erkalten und erhält so das 7-Amino-cholesterin in derben Prismen. Es ist leicht löslich in Methanol und Chloroform, schwerer in Alkohol, Äther und Aceton, unlöslich in Wasser und Petroläther. Schmp. 167—170° (unscharf). Beim Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton ändert er sich kaum. Dagegen wird die optische Drehung beim Umlösen stärker negativ (bis zu -115°).

6.922 mg Sbst.: 0.205 ccm N₂ (22°, 725 mm).

C₂₇H₄₇ON. Ber. N 3.49. Gef. N 3.27.

Phosphat, Sulfat, Oxalat und Borat des 7-Amino-cholesterins.

Zu einer heißen alkohol. Lösung von 7-Amino-cholesterin gibt man soviel 15-proz. wäßrige Phosphorsäure, bis eine deutliche Trübung eintritt. Beim Erkalten scheidet sich das Phosphat in sehr schönen, großen Krystallen aus. Es ist allgemein schwer löslich, einigermaßen löslich in Methanol, Chloroform und Alkohol, völlig unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther. Schmp. 277—280° (Zers.).

4.638 mg Sbst.: 10.630 mg CO₂, 4.200 mg H₂O.

C₂₇H₄₇ON + H₃PO₄ + 1 H₂O. Ber. C 62.62, H 10.13. Gef. C 62.49, H 10.13.

Weiter wurden in entspr. Weise dargestellt:

7-Amino-cholesterin-sulfat: Schmp. 145° unter Violettfärbung. Kleine Nadeln.

7-Amino-cholesterin-borat: Schmp. 260—265° unter Aufblähen. Amorph.

7-Amino-cholesterin-oxalat: Schmp. 210—215° unter Aufschäumen. Amorph. Es wird aus ätherischer Lösung mittels Oxalsäure gefällt. — Die Löslichkeitseigenschaften dieser Salze entsprechen weitgehend denen des Hydrochlorids.

Acetylderivate des 7-Amino-cholesterins. α - und β -7-*N*-Acet-amino-cholesterin.

1 g 7-Amino-cholesterin wird in 180 ccm Äther gelöst und mit 3 ccm Essigsäure-anhydrid in 20 ccm Äther versetzt. Nach kurzem Stehenlassen beginnt eine reichliche Ausscheidung von Krystallen der Acetyl-derivate. Nach 12 Stdn. wird abfiltriert und der Niederschlag mit 50 ccm Alkohol ausgekocht. Es bleiben hiervon etwa 20% ungelöst. Der Schmelzpunkt dieses Anteils liegt bei 290° (Zers.) und ändert sich bei weiterem Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol nicht mehr. In diesem Stoff scheint ein reines α -7-*N*-Acetamino-cholesterin vorzuliegen. Es ist schwer löslich in Methanol und Chloroform und fast gänzlich unlöslich in anderen Lösungsmitteln.

2.957 mg Sbst.: 8.490 mg CO₂, 3.560 mg H₂O.

C₂₉H₄₉O₂N. Ber. C 78.48, H 11.14. Gef. C 78.30, H 11.03.

Durch vorsichtiges Einengen des alkoholischen Filtrats kann man zunächst noch eine geringe Menge des α -Acetyl-Derivates abscheiden. Engt man weiter ein bis auf etwa $\frac{1}{10}$ des ursprünglichen Volumens, so fällt beim Erkalten das leichter lösliche β -7-*N*-Acetamino-cholesterin aus, das bei 266—268° schmilzt. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol steigt der Schmelzpunkt nicht weiter.

3.517 mg Sbst.: 10.115 mg CO₂, 3.560 mg H₂O.

C₂₉H₄₉O₂N. Ber. C 78.48, H 11.14. Gef. C 78.54, H 11.32.

Durch die verschiedene Löslichkeit der Acetylprodukte ist also eine weitgehende Trennung der Isomeren des 7-Amino-cholesterins möglich. Es läßt sich jedoch nicht mit Sicherheit angeben, ob diese annähernd quantitativ ist.

7-*N*-Acetamino-cholesterin-acetat.

1 g 7-Amino-cholesterin wird in 5 ccm Pyridin und 3 ccm Essigsäure-anhydrid gelöst und 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung und häufigem Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol erhält man schöne lange Nadeln von α -7-*N*-Acetamino-cholesterin-acetat. Sie sind leicht löslich in Äther, Chloroform und Aceton, schwerer in Methanol und Alkohol. Schmp. 210°. Das Acetat gibt nicht die Liebermannsche Farbreaktion der ungesättigten Sterine und auch keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Eine Doppelbindung ist durch die Mikrohydrierung nachweisbar.

20.1 mg Sbst.: 2 ccm Chloroform, $l = 10$ cm, α : + 0.50°, $[\alpha]_D^{25}$: + 49.7°.

5.091 mg Sbst.: 14.280 mg CO₂, 4.830 mg H₂O. — 4.632 mg Sbst.: 0.124 ccm N₂ (25.5°, 747 mm).

C₃₁H₅₁O₃N. Ber. C 76.63, H 10.59, N 2.87. Gef. C 76.49, H 10.61, N 3.01.

Mikrohydrierung: 2.210 mg Sbst.: 10 mg PtO₂, 20 ccm Eisessig. Mol.-Gew. 485. Wasserstoffaufnahme nach 40 Min.: 0.90 Mol.

Aus den Mutterlaugen des α -Acetats erhält man noch leicht lösliche krystalline Anteile, die bei 110—115° unscharf schmelzen und dieselbe analytische Zusammensetzung wie dieses besitzen. Sie erscheinen jedoch nicht einheitlich.

Benzoylderivate des 7-Amino-cholesterins.

0.1 g 7-Amino-cholesterin wird mit 0.1 g Benzoesäure-anhydrid in Benzol 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Benzol wird abgedampft

und das zurückbleibende Öl in Alkohol aufgenommen. Nach längerem Stehenlassen scheiden sich Nadelbüschel aus, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 240° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform. Nach der Analyse handelt es sich um ein *N*-Benzaminocholesterin.

2.712 mg Sbst.: 8.030 mg CO₂, 2.521 mg H₂O.

C₃₄H₅₂O₂N. Ber. C 80.58, H 10.35. Gef. C 80.75, H 10.40.

0.5 g 7-Aminocholesterin werden in 5 ccm Pyridin gelöst, mit 2 ccm Benzoylchlorid versetzt (unter Kühlung) und 48 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Beim Zersetzen mit Wasser scheidet sich ein Öl ab, das durch Auskochen mit Methanol zur Krystallisation zu bringen ist. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Methanol erhält man lange Nadeln, die bei 252—253° schmelzen. Die Analyse stimmt auf ein *N*-Benzaminocholesterinbenzoat.

16.6 mg Sbst.: 2 ccm Chloroform, l = 10 cm. α: + 0.80°, [α]_D²⁰: + 96.5°.

4.598 mg Sbst.: 13.630 mg CO₂, 3.765 mg H₂O.

C₄₁H₆₆O₃N. Ber. C 80.97, H 9.10. Gef. C 80.83, H 9.16.

Methylierung des 7-Aminocholesterins.

a) 7-Methylaminocholesterinhydrojodid: 0.8 g 7-Aminocholesterin werden in Äther gelöst und über Nacht mit 2 ccm Methyljodid stehen gelassen. Es fallen 0.35 g eines feinkörnigen Niederschlages aus, der nach häufigem Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser Nadelchen vom konstanten Schmp. 249—251° bildet. Die Löslichkeitseigenschaften entsprechen im allgemeinen denen der primären Salze. Bemerkenswert ist jedoch, daß Zusatz von Wasser zur alkoholischen Lösung keine Hydrolyse hervorruft wie bei den Salzen des primären Amins, sondern daß das sekundäre Salz dabei unzersetzt auskrystallisiert.

4.930 mg Sbst.: 11.210 mg CO₂, 4.130 mg H₂O. — 4.391 mg Sbst.: 1.840 mg AgJ.

C₂₈H₅₀ONJ. Ber. C 61.83, H 9.27, J 23.36. Gef. C 62.01, H 9.37, J 22.65.

In den Mutterlaugen des Methylaminocholesterinhydrojodids finden sich noch weitere basische Bestandteile, die aber nicht weiter charakterisiert werden konnten. Das freie sekundäre Amin gibt in ätherischer Lösung mit Essigsäureanhydrid keinen Niederschlag von Acetylderivaten wie das primäre Amin.

b) 7-Dimethylaminocholesterin: 0.2 g 7-Methylaminocholesterinhydrojodid werden wie üblich zerlegt und die trockne ätherische Lösung der freien Base mit 1 ccm Methyljodid über Nacht stehen gelassen. Es scheidet sich hierbei etwa 0.1 g Niederschlag aus, der nach Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser konstant bei 249—251° schmilzt und mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktsdepression ergibt. Aus den Mutterlaugen krystallisiert beim Zugeben einer ätherischen Oxalsäurelösung ein Oxalat des Dimethylaminocholesterins aus. (Die Oxalate des primären und sekundären Amins fallen stets gelatinös aus.) Es ist leicht löslich in Methanol, Alkohol, schwerer in Chloroform. In Äther und kaltem Wasser ist es völlig unlöslich, in heißem Wasser löst es sich bemerkenswerterweise recht gut. Zum Umkrystallisieren nimmt man es in heißem Alkohol auf und gibt dann einen etwa 5-fachen Überschuß von wäßriger, kalt gesättigter Oxalsäurelösung hinzu. Nach einigem Stehenlassen beginnt das Oxalat sich

sehr langsam in großen Rosetten abzuschneiden. Schmp. 184° unter Aufschäumen. Für die Analyse eignen sich am besten Präparate, die bei höchstens 60° im Vakuum getrocknet sind. Sie stimmt dann auf eine Formel mit 2 Mol. Krystallwasser. Beim Trocknen bei 80 — 100° im Vakuum wird letzteres nur teilweise abgegeben, und bei 120° beginnt bereits Oxalsäure abzusublimieren.

3.604 mg Sbst.: 8.894 mg CO_2 , 3.356 mg H_2O .

$\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{O}_5\text{N} + 2\text{H}_2\text{O}$. Ber. C 66.97, H 10.34. Gef. C 67.31, H 10.42.

Zerlegt man das tertiäre Oxalat, so gelingt es, das freie 7-Dimethyl-amino-cholesterin nach häufigem Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton in Büscheln langer Nadeln vom Schmp. 160° zu erhalten. In ätherischer Lösung gibt es weder mit Essigsäure-anhydrid noch mit Methyljodid einen Niederschlag.

Führt man die Methylierung des 7-Amino-cholesterins in alkalischer Lösung aus, so kommt man erwartungsgemäß in einer Stufe zum 7-Dimethyl-amino-cholesterin.

Eine Lösung von 0.5 g 7-Amino-cholesterin in 20 ccm Methanol wird unter Rückfluß gekocht. Im Verlauf von 4 Stdn. gibt man allmählich 1 g Kaliumhydroxyd und 3 ccm Methyljodid zu. Nach Vertreiben des überschüss. Methyljodids versetzt man mit 200 ccm Wasser und äthert aus. Versetzt man den ätherischen Auszug vorsichtig mit einer verdünnten ätherischen Oxalsäurelösung, so krystallisiert nach einiger Zeit ein Oxalat aus, das nach häufigem Umlösen aus Alkohol-Oxalsäure bei 184° unter Aufschäumen schmilzt und mit dem oben beschriebenen Oxalat keine Depression gibt. Nebenbei fällt man in kleiner Menge noch ein krystallisiertes Oxalat vom Schmp. 210° (unter Aufschäumen).

3) Thermische Zersetzung von Derivaten des 7-Amino-cholesterins. Cholestatriën.

0.2 g 7-Amino-cholesterin-phosphat werden in einer kleinen Retorte im Hochvakuum erhitzt. Bei 220° beginnt im Retortenhalss eine Abscheidung von Öltröpfchen. (Um die Zersetzung des Phosphats zu beschleunigen, erhitzt man auf 240 — 250° .) Wenn alles Phosphat zersetzt ist, läßt man erkalten. Im Verlauf mehrerer Stunden krystallisiert das Öl im Retortenhalss in abgeschragten Prismen. Der Stoff ist leicht löslich in Äther und Chloroform, schwerer in Aceton, schwer löslich in Alkohol, Methanol und Petroläther. Er ist äußerst empfindlich und färbt sich beim Liegen an der Luft bald gelb. Umkrystallisieren ist nur unter großer Vorsicht und bei großen Verlusten aus peroxydfreiem Äther-Aceton möglich. Zur Reinigung kann man ihn, wenn auch ebenfalls unter Verlusten, im Hochvakuum bei 110 — 120° sublimieren. Schmp. 67 — 69° . Absorptionsmaximum bei 302μ (s. Fig. 1). Beim Schmelzen mit Chloralhydrat gibt der Stoff eine tiefblaue Farbe. Die Analyse stimmt auf ein Cholestatriën.

16.7 mg Sbst.: 2 ccm Chloroform, $l = 10 \text{ cm}$, $\alpha: \pm 0^{\circ}$.

4.095 mg Sbst.: 13.194 mg CO_2 , 4.233 mg H_2O .

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}$. Ber. C 88.41, H 11.59. Gef. C 87.88, H 11.54.

Über weitere Versuche zur Zersetzung von Derivaten des 7-Amino-cholesterins gibt Tafel 1 Auskunft:

Tafel 1.

Ausgangssubstanz	T	p mm	Ätherlös. Teil des Destillats	Ätherunlös. Teil des Destillats
1) 7-Amino-cholesterin- hydrochlorid, Schmp. 270°	230°	12	Cholestatriën, etwas gelb gef., Schmp. 68°. Absorpt.-Max. bei 302 m μ . $K = 1.18 \text{ mm}^{-1}$	halogenhalt. Sbst.; Schmp. 295°. Nicht weiter untersucht
2) 7-Amino-cholesterin- borat., Schmp. 260° bis 265°	200°	12	Cholestatriën, gelb gef., Schmp. 63—66°. Absorpt.-Max. bei 302 m μ . $K = 1.20 \text{ mm}^{-1}$	nicht weiter unter- sucht
3) 7-Amino-cholesterin- oxalat, Schmp. 210° bis 215°	235°	0.01	—	amorph. Stoff. Kein Absorpt.-Spektr.
4) 7-Dimethyl-amino- cholesterin-oxalat, Schmp. 184°	210°	0.01	Öl. Absorpt.-Max. bei 302 m μ . $K = 0.31 \text{ mm}^{-1}$. 21 % Cholestatriën	nicht untersucht
5) 7-Amino-cholesterin, Schmp. 167—170°	220°	0.01	Öl. Schwache allg. Ab- sorpt. Aus Aceton Aus- gangsmaterial zurück.	—
	260°	12	Öl. Schwache allg. Ab- sorpt. Aus Aceton Aus- gangsmaterial teilweise zurück	—
6) 7-Dimethyl-amino- cholesterin,	205°	0.01	Öl. Schwache allg. Ab- sorpt. Aus Aceton Aus- gangsmaterial zurück.	—
	260°	12	Öl. Absorpt.-Max. bei 302 m μ . $K = 0.36 \text{ mm}^{-1}$. 25 % Cholestatriën	—
7) 7-N-Benzamino-cho- lesterin, Schmp. 240°	225°	0.01	destilliert unzersetzt.	—
8) 7-N-Benzamino-cho- lesterin-benzoat, Schmp. 252°	235°	0.01	Benzoessäure und kryst. Stoff mit Absorpt.-Max. bei 240 m μ . $K = 2.60$ mm^{-1} . Außerdem un- zersetztes Ausgangs- material	—

4) 7-Oxy-cholesterin-3-benzoat¹⁶⁾.

0.5 g 7-Oxy-cholesterin⁷⁾ werden mit 0.5 g Benzoessäure-anhydrid in 20 ccm Benzol (oder auch Toluol und Xylol) 4—5 Stdn. gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein Öl, das in wenig heißem Alkohol aufgenommen wird. Beim Erkalten scheidet sich das 7-Oxy-cholesterin-3-benzoat in schönen Nadelchen aus. Ausb. 70%. Es schmilzt, umkrystallisiert aus absol. Alkohol bei 192°, aus wäßr. Methanol bei 184°.

¹⁶⁾ Nachträglich teilte die I.-G. Farbenindustrie A.-G. (Elberfeld) mit, daß das 7-Oxy-cholesterin-3-benzoat auch bei ihren Arbeiten erhalten wurde. Eine gleichzeitig übermittelte Substanzprobe erwies sich mit dem oben beschriebenen Präparat identisch.

Es ist leicht löslich in Äther, Chloroform, Essigester, schwerer in kaltem Alkohol und Methanol. Das Absorptionsspektrum zeigt die Maxima der Benzoesäure bei 270 und 280 $m\mu$ und gleicht qualitativ vollkommen dem Spektrum des 7-Oxy-cholesterin-dibenzoats, nur ist die Absorptionskonstante entsprechend niedriger.

	K bei 270 $m\mu$	K bei 280 $m\mu$
7-Oxy-cholesterin-3-benzoat	0.68 mm^{-1}	0.65 mm^{-1}
7-Oxy-cholesterin-dibenzoat	1.30 mm^{-1}	1.20 mm^{-1}

(K berechnet für 0.2-proz. Lösung; gemessen in Äther.)

14.5 mg Sbst.: 2 ccm Chloroform, $l = 10$ cm, $\alpha = +0.10^\circ$, $[\alpha]_D^{21} = +13.8^\circ$.

2.225 mg Sbst.: 6.605 mg CO_2 , 1.990 mg H_2O .

$C_{34}H_{50}O_3$. Ber. C 80.58, H 9.95. Gef. C 80.74, H 10.01.

Das Benzoat ist im Hochvakuum bei 225—230° unzersetzt destillierbar.

7-Oxy-cholesterin-3-benzoat-7-acetat.

50 mg 7-Oxy-cholesterin-3-benzoat werden in 2 ccm Pyridin und 1 ccm Essigsäure-anhydrid 45 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Aufarbeitung wie üblich. Das Acetat bildet schöne Nadeln und schmilzt bei 149°.

4.561 mg Sbst.: 13.105 mg CO_2 , 3.860 mg H_2O .

$C_{36}H_{50}O_4$. Ber. C 78.59, H 9.55. Gef. C 78.36, H 9.47.

Wasserabspaltung aus 7-Oxy-cholesterin-3-benzoat.

0.2 g 7-Oxy-cholesterin-3-benzoat werden, mit saurem Kaliumphosphat vermischt, 1 Stde. im Hochvakuum auf 200° erhitzt. In der Vorlage scheiden sich etwas Benzoesäure und etwa 0.02 g eines schwachgelben Öles ab, das beim Erkalten kristallisiert. Der Stoff zeigt die Konstanten des Cholestatriëns. Schmp. 67—69°. Absorptionsmaxima bei 302 $m\mu$ (K = 1.45 mm^{-1} für 0.02-proz. Lösung). Die Hauptmenge des Benzoats bleibt unzersetzt in der Retorte.

77. Gerhardt Haberland und Günter Kleinert: *Synthese des 5.6.7.8-Tetrahydro-5-oxo-9-oxy-phenanthrens.*

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

(Eingegangen am 24. Januar 1938.)

Im Rahmen synthetischer Versuche zum Aufbau von Naturstoffen interessierte uns die Darstellung solcher partiell hydrierter Phenanthrenketone, die in der Brückenstellung substituiert sind. Als Ausgangsmaterial diente uns dazu die β -Oxy-naphthoesäure bzw. ihr Methyläther. Ein Anbau einer Kohlenstoffkette an das Kohlenstoffatom der Carboxylgruppe wurde zuerst mit Diazomethan versucht.

Das Säurechlorid der β -Methoxy-naphthoesäure (I) gab mit Diazomethan das 3-Methoxy-2-diazoaceto-naphthalin (II). Beim Versuch, dieses Diazoketon mit Halogenwasserstoffsäure in das entsprechende Halogenketon umzuwandeln, trat jedoch Abspaltung von Stickstoff und Methylhalogenid ein unter Bildung des β -Benzo-cumaranons (III)¹⁾. Diese Umwandlung wird auch bereits von Eisessig bei Zimmertemperatur bewirkt.

¹⁾ H. Krzikalla u. B. Eistert, Journ. prakt. Chem. **251** (N. F. **143**), 55 [1935].