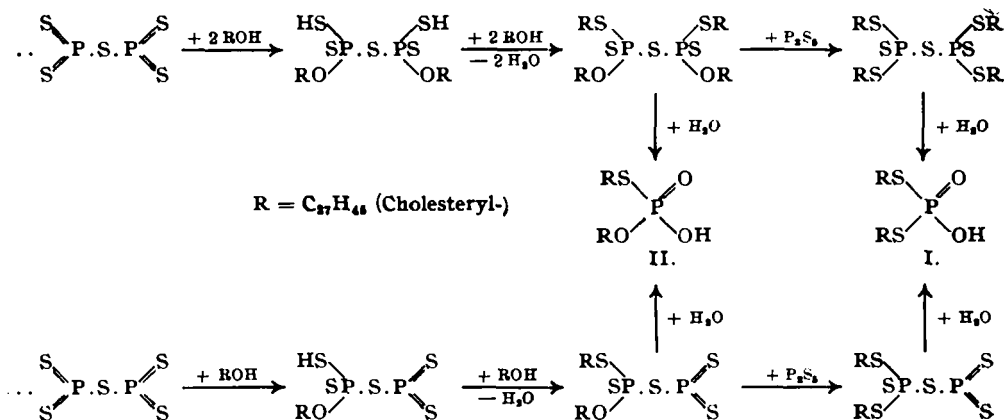


### 197. Theodor Wagner-Jauregg, Theodor Lennartz und Hilde Kothny: Über die Phosphorsäure- und Pyrophosphorsäure-ester des Thiocholesterins und des Cholesterins.

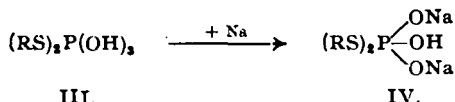
[Aus d. Chem. Abteil. d. Forschungsinstituts f. Chemotherapie, Frankfurt a. M.]  
(Eingegangen am 19. Juli 1941.)

Beim Kochen von Cholesterin mit überschüssigem Phosphorpentasulfid in Schwefelkohlenstoff entsteht nicht, wie Montignie<sup>1)</sup> annahm, Thiocholesterin, sondern der Dithiophosphorsäure-dicholesteryl-ester (I)<sup>2)</sup>. Was den Mechanismus dieser Reaktion betrifft, so wäre es denkbar, daß zuerst Thiocholesterin und daraus nachträglich die phosphorylierte Verbindung gebildet wird. Diese Annahme entspricht nicht den Tatsachen; Thiocholesterin lagert sich unter den Reaktionsbedingungen von Montignie weder an  $P_2S_5$  noch an  $P_2O_5$  an.

Einen Einblick in den Ablauf der Umsetzung lieferte uns die Einwirkung von 1 Mol.  $P_2S_5$  auf 4 Mol. Cholesterin, wobei wir ein Dicholesteryl-monothiophosphat (II) erhielten. Aus diesem Zwischenprodukt entsteht offenbar durch Umsetzung mit weiterem Phosphorpentasulfid das Dicholesteryl-dithiophosphat (I) entsprechend der Reaktionsfolge 1 oder 2<sup>3)</sup>.



Neben dem Dicholesteryl-dithiophosphat I dürfte es noch ein Dicholesteryl-dithio-ortho-phosphat (III) geben, einen Ester der echten ortho-Phosphorsäure  $P(OH)_5$ . Es treten nämlich bei der Einwirkung von Natrium in siedendem Xylol Salze auf, die mehr als ein Atom Natrium pro Atom Phosphor enthalten, und es ließ sich ein in feinen Nadelchen kristallisierendes Dinatriumsalz (IV) vom Schmp. 266° (unkorr.) darstellen.



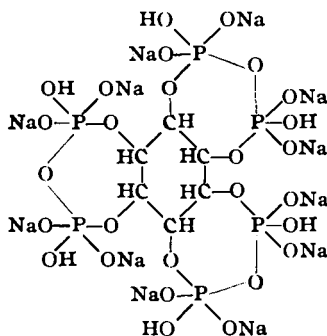
<sup>1)</sup> Bull. Soc. chim. France [4] 49, 73 [1931].

<sup>2)</sup> Th. Wagner-Jauregg u. Th. Lennartz, B. 74, 27 [1941].

<sup>3)</sup> Vergl. dazu auch Th. Wagner-Jauregg u. H. Griesshaber, „Die Einwirkung von Phosphorpenoxyd auf Äther“, B. 70, 1 [1937].

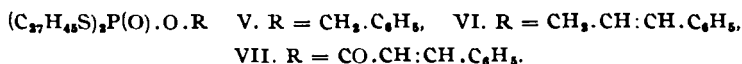
Demnach muß eine Säure mit mindestens zwei durch Metall ersetzbaren Wasserstoffatomen, also wohl entsprechend der Formel III, beständig sein. Ein einheitliches Mono- oder Tri-natriumsalz konnten wir nicht erhalten, dagegen ein schön krystallisierendes primäres Piperidinsalz des Dicholesteryl-dithiophosphats, das bei 220—222° (unkorr.) schmilzt. In wäßriger Natron- oder Kalilauge ist das Dicholesteryl-dithiophosphat unlöslich.

Die Säure  $H_2PO_4$  liegt auch den Inositphosphorsäuren zugrunde, deren Salze fest gebundenes, sogen. „Krystallwasser“ enthalten, das sich ohne Zersetzung nicht entfernen läßt<sup>4)</sup>. Dem Natriumsalz des Hexaphosphorsäureesters des Mesoinosits (Phytins)  $C_6H_8O_{24}P_6Na_{12} \cdot 3H_2O + 35H_2O$  wird z. B. folgende Konstitutionsformel zugeschrieben:



Auch quintäre *ortho*-Phosphorsäureester wurden beschrieben, z. B. derjenige des Distearins<sup>5)</sup>  $P[OC_2H_5(O.COC_{17}H_{35})_2]_5$  und des Phenols<sup>6)</sup>  $P(OC_6H_5)_5$ . In diesen Derivaten der Säure  $P(OH)_5$  müssen wir ein bemerkenswertes Abweichen von den allgemein bevorzugten paarigen Koordinationszahlen feststellen.

Das Natriumsalz des Dicholesteryl-dithiophosphats reagiert mit Benzylbromid, Cinnamylbromid sowie Zimtsäurechlorid unter Austritt von Metallhalogenid und Bildung des Benzyl-(V), Cinnamyl-(VI) und Cinnamoyl-Derivats (VII) des Dicholesteryl-dithiophosphats:



Während die Substanzen V und VI rein esterartiger Natur sind, stellt die Verbindung VII das gemischte Anhydrid der Zimtsäure mit der durch zwei Thiocholesterinreste substituierten Phosphorsäure dar<sup>7)</sup>.

Die Veresterung von 1 Mol.  $POCl_3$  mit 2 Mol. Thiocholesterin in Pyridin lieferte uns ein Produkt, das bei 180—185° (unkorr.) schmilzt, ähnlich wie das Dicholesteryl-dithiophosphat; es unterscheidet sich aber von diesem durch

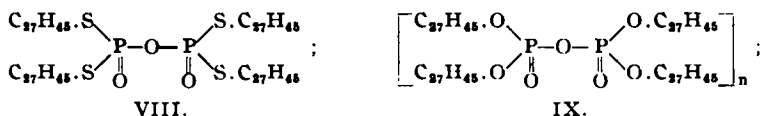
<sup>4)</sup> Th. Posternak in Bamann-Myrbäck, Methoden d. Fermentforschung, Verlag. G. Thieme, Leipzig 1940, S. 74; Compt. rend. Acad. Sciences 169, 337 [1919].

<sup>5)</sup> A. Grün u. F. Kade, B. 45, 3358 [1912].

<sup>6)</sup> L. Anschütz u. W. Brocker, B. 59, 2848 [1926].

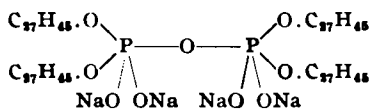
<sup>7)</sup> Zu einem ähnlichen Verbindungstyp gehört auch die sogen. R-Diphosphoglycerinsäure von E. Negelein u. H. Brömel, die als 1.3-Diphosphoglycerinsäure  $H_2O_2 \cdot P \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CO_2 \cdot PO_3H_2$  formuliert wurde. Biochem. Ztschr. 303, 132 [1939/40].

seine Löslichkeit in warmem Äther und die Unfähigkeit zur Salzbildung. Aus diesem Grunde formulieren wir diesen Ester als Tetracholesteryl-tetra-thiopyrophosphat (VIII).



VIII.

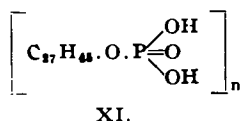
IX.



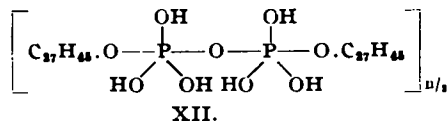
X.

Wir sind der Ansicht, daß auch das sogen. Dicholesterylphosphat, das H. v. Euler<sup>8)</sup> durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Cholesterin in Pyridin erhielt, ein Derivat der Pyrophosphorsäure, nämlich das Tetracholesteryl-pyrophosphat (IX) ist. Es spricht dafür die Tatsache, daß diese Verbindung in verd. Natron- oder Kalilauge unlöslich ist und auch mit Natrium in siedendem Toluol nicht reagiert, demnach kein aktives Wasserstoffatom enthält, wie es in einem Dicholesterylphosphat zu erwarten wäre. Salzbildung tritt erst beim Behandeln mit Natriumäthylat ein, wobei auf je 1 Phosphoratom 2 Atome Natrium entfallen. Wir haben es daher wohl auch hier wieder mit einem wahren *ortho*-Salz, entsprechend der Formel X, zu tun, dessen Bildung wahrscheinlich durch Addition von Na<sub>2</sub>O an das Pyrophosphat zustande kommt. Das getrocknete Tetracholesteryl-pyrophosphat ist sehr hygroskopisch. Seine Benzol-Lösung zeigt keine Siedepunktserhöhung. Es ist daher anzunehmen, daß die Verbindung stark zur Bildung höher assoziierter Komplexe neigt.

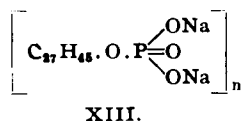
Bei der Umsetzung von 1 Mol. Cholesterin mit 1 Mol. Phosphoroxychlorid in Pyridin erhielten H. v. Euler und Mitarbeiter<sup>8)</sup> Monocholesterylphosphat. Wir fanden, daß auch diese Substanz in getrocknetem Zustand stark hygroskopisch und, wie Molekulargewichts-Bestimmungen zeigten, in Lösung assoziiert ist. In schmelzendem Campher wurde ungefähr das 1½-fache, in siedendem Benzol fast das Doppelte des einfachen Molekulargewichts gefunden. In einer 0.005-molaren Cyclohexanlösung ergab die Methode der isothermen Destillation bei 25° das etwa 6-fache Mol.-Gewicht. Neben der Formel XI steht wohl auch die eines Dicholesteryl-pyrophosphats zur



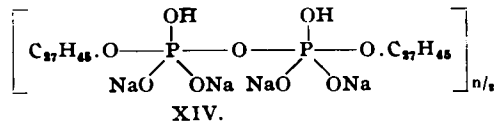
XI.



XII.



XIII.



XIV.

<sup>8)</sup> H. v. Euler, Wolf u. Hellström, B. **62**, 2451 [1929]; H. v. Euler u. Bernton, B. **60**, 1720 [1927]; Plimmer u. Burch, Journ. chem. Soc. London **1929**, 279.

Diskussion; die *ortho*-Pyrophosphorsäure-Formel XII wählen wir, weil die Zerewitinoff-Bestimmung zwei aktive Wasserstoffatome pro 1 Phosphor ergibt, während in einem gewöhnlichen Dicholesteryl-pyrophosphat nur ein durch Metall ersetzbares H-Atom auf ein Phosphoratom entfällt.

Kocht man die Benzol-Lösung längere Zeit, dann kommt es nach etwa 3 Stdn. zur Ausscheidung eines Niederschlages (löslich in Chloroform); wahrscheinlich handelt es sich dabei um einen Polymerisationsvorgang.

Das Monocholesterylphosphat (Dicholesteryl-pyrophosphat) löst sich in verd. Kalilauge, nicht aber in Natronlauge und reagiert auch nicht mit Natrium in siedendem Xylol. Dagegen gelingt auch hier die Darstellung eines Dinatriumsalzes (XIII bzw. XIV) durch Einwirkung von Natriumäthylat in Toluol-Alkohol-Lösung. Es ist uns nicht gelungen, daraus ein Cinnamyl- bzw. Cinnamoyl-Derivat darzustellen.

Die Umsetzung des Cholesterins und Thiocholesterins mit Phosphoroxchlorid in Pyridin liefert anscheinend in allen Fällen Ester der Pyrophosphorsäure<sup>9)</sup> (bzw. polymere Phosphorsäureester). Während die Veresterung des Cholesterins schon bei Zimmertemperatur erfolgt, muß man das Thiocholesterin mit  $\text{POCl}_3$  und Pyridin erwärmen, und auch dann ist die Ausbeute an Tetracholesteryl-tetrathiopyrophosphat noch sehr gering. Also auch hier reagiert das Sterin-Hydroxyl ähnlich wie bei der Umsetzung mit  $\text{P}_2\text{S}_5$ , sehr viel leichter als die SH-Gruppe des Cholesterylthiols. Die einmal gebildeten Cholesterin-phosphorsäureester werden aber auch leichter verseift als die entsprechenden Ester des Cholesterylthiols.

Phosphorperoxyd wirkt auf Cholesterin unter den Versuchsbedingungen von Montignie wasserabspaltend. Wir erhielten dabei einen Kohlenwasserstoff der Zusammensetzung  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}$  vom Schmp.  $303^\circ$  (unkorr.), und der spezif. Drehung  $[\alpha]_D: +91.5^\circ$  ( $\text{CCl}_4$ ;  $c = 0.1\%$ ), der offenbar identisch mit dem sogen. *a*-Cholesterylen ist, das J. C. Eck und R. L. van Peursem<sup>10)</sup> durch Einwirkung starker Schwefelsäure auf Cholesterin darstellten. Die Molekulargewichts-Bestimmung nach Rast zeigt, daß das Gemisch eines monomeren und eines dimeren Kohlenwasserstoffes ( $\text{C}_{54}\text{H}_{88}$ ) vorliegt. Eine Anlagerung von Maleinsäureanhydrid konnte in siedendem Xylol nicht erzielt werden.

### Beschreibung der Versuche<sup>11)</sup>.

#### Dicholesteryl-dithiophosphat (I, bzw. III).

Nach der „Thiocholesterin“-Methode von Montignie<sup>1)</sup> erhielten wir in mehreren Ansätzen Präparate, die etwas verschieden schmolzen. Wir führen Schmelzpunkt, spezif. Drehung und Analyse zweier von uns dargestellter Produkte neben den Angaben von Montignie an (S. 1517).

Der hohe Schwefelgehalt deutet auf eine Beimengung stärker geschwefelten Phosphats hin<sup>12)</sup>. Zur Entfernung des überschüssigen Schwefels wurde eine Probe längere Zeit mit  $n/_{10}$ -NaOH gekocht. Sie schmolz dann bei  $188\text{--}189^\circ$ ,

<sup>9)</sup> Auch aus Phenol,  $\text{POCl}_3$  und Pyridin entsteht der Pyrophosphorsäure-diphenylester; C. Neuberger u. J. Wagner, *Biochem. Ztschr.* **171**, 488 [1926].

<sup>10)</sup> C. **1939** II, 3102; s. auch C. Zwenger, *A.* **66**, 5 [1848]; **69**, 347 [1849].

<sup>11)</sup> Siehe auch Th. Lennartz, Dissertat. Universität Frankfurt a. M., 1941 (D 30). Die Analysen und Molekulargewichts-Bestimmungen wurden im Analyt. Laborat. d. I. G. Farbenindustrie, Höchst, ausgeführt.

<sup>12)</sup> Die von Montignie gefundenen Schwefel-Werte kommen zufällig dem für Thiocholesterin berechneten (7.96% S) nahe.

zeigte in Chloroform eine spezif. Drehung von  $[\alpha]_D$ :  $-29^\circ$  und war löslich in Chloroform, Dioxan, Schwefelkohlenstoff, warmem Benzol, kaum löslich in

Schmelzpunkt	$[\alpha]_D$	( $\text{CHCl}_3$ )	C	H	S	P
170—171° (unkorr.) <sup>13)</sup>	$-36.2^\circ$	(c = 1.0)	73.89	10.20	8.22	3.77
183° (unkorr.) <sup>13)</sup> . . . . .	$-34.4^\circ$	(c = 0.42)	73.93	10.36	8.45	3.83
191° (Montignie) . . . . .	$-39^\circ$				8.12/7.76	
I $\text{C}_{34}\text{H}_{91}\text{O}_3\text{S}_2\text{P}$ (866.9). Ber.:			74.75	10.58	7.40	3.58
III $\text{C}_{34}\text{H}_{92}\text{O}_3\text{S}_2\text{P}$ (884.9). Ber.:			73.72	10.59	7.25	3.51

siedendem Äther, Aceton, Alkohol, Essigester und Eisessig, unlöslich in verd. NaOH oder KOH. Zur Analyse wurde im Vak. bei  $100^\circ$  über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

Gef. C 73.66, H 10.17, S 7.75, P 3.56.

Ein besonders schön, in derben Nadeln krystallisierendes Präparat erhielten wir bei der Wiedergewinnung des Phosphorsäureesters aus dem Natriumsalz: 4 g rohes Dicholesteryl-dithiophosphat vom Schmp.  $170^\circ$  wurden in 35 ccm absol. Xylol mit 0.2 g Natrium unter Rühren erhitzt. Den ausgefallenen weißen Niederschlag lösten wir in verd. Alkohol und setzten verd. Salzsäure zu. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden mit Alkohol gewaschen und 2-mal aus Benzol-Alkohol umgelöst. Im getrockneten Zustand hygroskopisch. Schmp.  $170\text{—}171^\circ$ ;  $[\alpha]_D$ :  $-35.85^\circ$  (c = 1.0;  $\text{CHCl}_3$ ).

Gef. S 7.69%; Mol.-Gew. 964 (ebullioskopische Mikrobestimmung nach A. Rieche, in 4.9-proz. Benzol-Lösung).

Die Unterschiede bezüglich Schmelzpunkt und Drehungsvermögen, trotz gleichen Schwefelgehalts, der beiden letzten Präparate sind vielleicht auf ein verschiedenes Mischungsverhältnis der beiden Formen I und III zurückzuführen.

#### Dicholesteryl-dinatrium-dithiophosphat (IV).

0.13 g Natrium wurden in 25 ccm trockenem, siedendem Xylol durch starkes Rühren dispergiert. Dazu tropften wir im Verlauf von 15 Min. eine Lösung von 1.7 g der vorher beschriebenen Di-dithiocholesterylphosphorsäure vom Schmp.  $188\text{—}189^\circ$  in 25 ccm Xylol von  $80^\circ$ . Alsdann wurde noch 3 Stdn. bei  $165^\circ$  (außen, Metallbad) gerührt. Nach dem Erkalten wurde vom ungelösten Natrium abgeschlämmt (es waren 3 Na auf 1 P berechnet zur Anwendung gekommen), scharf abgesaugt und aus Essigester 2-mal umkrystallisiert. Farblose, verfilzte Nadelchen vom Schmp.  $266^\circ$  (Zers.) unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol. Ausb. 1.05 g (58% d. Th.).

$[\alpha]_D$  (Chloroform):  $-0.08^\circ \times 100/0.109 \times 2 = -36.7^\circ$ .

11.07 mg Sbst.: 1.600 mg  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . — 11.41 mg Sbst.: 27.48 mg  $(\text{NH}_4)\text{PO}_4 \cdot 14 \text{MoO}_3$ .  
 $\text{C}_{34}\text{H}_{91}\text{O}_3\text{S}_2\text{PNa}_2$  (928.84). Ber. P 3.34, Na 4.95. Gef. P 3.50, Na 4.68.

Aus 0.5 g der oben beschriebenen, aus dem Na-Salz gewonnenen Dicholesteryl-dithiophosphorsäure vom Schmp.  $170\text{—}171^\circ$  wurde mit 0.04 g Natrium in Xylol auf gleiche Weise ein Natriumsalz erhalten, welches der Analyse

<sup>13)</sup> Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit unkorrigiert, im Kupferblock.

entsprechend kein einheitliches Dinatriumsalz, sondern ein Gemisch aus Mono- und Di-natriumsalz ist. Schmp. 248° (Zers.).

0.932 mg Sbst.: 1.152 mg  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . — 3.38 mg Sbst.: 8.11 mg  $(\text{NH}_4)\text{PO}_4 \cdot 14 \text{MoO}_3$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}_2\text{PNa}_2$  (928.84). Ber. P 3.34, Na 4.95.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}_2\text{PNa}$  (906.86). Ber. P 3.42, Na 2.54. Gef. P 3.61, Na 3.76.

Das Ergebnis zweier weiterer Ansätze zeigt folgende Zusammenstellung:

Angewandt:		$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}_2\text{PNa}_2$	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}_2\text{PNa}$
1 Na/1P	2 Na/1P		
Gef.	Gef.	Ber.	Ber.
P 3.52	P 3.48	P 3.34	P 3.42
Na 4.44	Na 3.96	Na 4.95	Na 2.54
Schmp. 255°	Schmp. 260°		

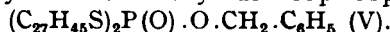
### Dicholesteryl-monopiperidin-dithiophosphat.

5 g Dicholesteryl-dithiophosphorsäure wurden mit einer Mischung von 20 ccm Piperidin und 3 ccm Wasser 3 Stdn. gekocht. Die nach dem Erkalten ausgefallenen Krystalle wurden aus heißem Alkohol unter Zusatz von etwas Piperidin 3-mal umkrystallisiert und bei 100° im Vak. über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Schmp. 220—222°.

23.37 mg Sbst.: 52.19 mg  $\text{NH}_4\text{PO}_4 \cdot 14 \text{MoO}_3$ . — 10.009 mg Sbst.: 0.80 ccm  $n_{100}\text{-HCl}$  (Kjeldahl).

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}_2\text{P} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$  (970.02). Ber. P 3.20, N 1.44. Gef. P 3.24, N 1.12.

### Benzyl-dicholesteryl-dithiophosphat,



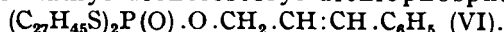
5 g Dicholesteryl-dithiophosphat werden in 43 ccm trockenem Xylol gelöst und mit 0.26 g Natrium unter Rühren erhitzt, wobei das Natriumsalz als dicker Brei ausfällt. Es wird mit 18 ccm Xylol verdünnt, 4.3 g Benzylbromid zugegeben und 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Äther verdünnt, mit Wasser und verd. Säure ausgewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, Äther und Xylol im Vak. verdampft und der Rückstand 2-mal aus Essigester umkrystallisiert. Schöne farblose Krystalle vom Schmp. 168—170°; leicht löslich in Benzol oder Chloroform; schwer löslich in Alkohol.  $[\alpha]_D$ : —26.2° (Chloroform;  $c = 0.9\%$ ).

$\text{C}_{41}\text{H}_{77}\text{O}_3\text{S}_2\text{O}$  (956.9). Ber. C 76.5, H 10.21, S 6.70.

Gef.<sup>14)</sup> „ 75.97, 75.94, „ 10.05, 10.09, „ 6.73.

Nach Zerewitinoff konnte kein akt. Wasserstoff nachgewiesen werden (gef.: weniger als 0.05 (0.02%) akt. H). Bei der Behandlung mit metall. Na in siedendem Xylol entstand kein Natriumsalz.

### Cinnamyl-dicholesteryl-dithiophosphat,



Darstellung wie oben aus 5 g Dicholesteryl-dithiophosphat, 0.26 g Na und 4.9 g Cinnamylbromid. Aus Essigester umkrystallisiert, schöne farblose Krystalle vom Schmp. 152—153°.  $[\alpha]_D$ : —24.0° ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1.0\%$ ).

<sup>14)</sup> Die C, H-Werte liegen wohl infolge schwerer Verbrennbarkeit etwas zu tief; diese Erscheinung wird bei phosphorhaltigen Substanzen häufig beobachtet.

Leicht löslich in Chloroform, Dioxan, Benzin, Petroläther, Benzol, warmem Äther oder Essigester, siedendem *n*-Propanol; schwer löslich in Äthanol oder Aceton, auch bei Siedehitze.

$C_{63}H_{99}O_4S_2P$  (982.9). Ber. C 77.0, H 10.16, S 6.52.  
Gef.<sup>14)</sup> „ 76.68, 76.62, „ 10.04, 9.94, „ 6.56.

Cinnamoyl-dicholesteryl-dithiophosphat,  
( $C_{27}H_{45}S$ )<sub>2</sub>P(O).O.CO.CH:CH.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (VII).

7.5 g Dicholesteryl-dithiophosphat werden in 65 ccm absol. Xylol gelöst und mit 0.39 g Natrium erhitzt. Nach der Bildung des Natriumsalzes werden 3.1 g Zimtsäurechlorid, in 65 ccm Benzol gelöst, unter Rühren zusetztropft und 6 Stdn. bei 80° turbinieren. Erkalten lassen, mit Äther verdünnen, 3-mal mit verd. NaOH, dann mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, schließlich mit H<sub>2</sub>O waschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> trocknen. Äther-Benzol-Xylol-Lösung im Vak. zur Trockne einengen und Rückstand 3-mal aus Essigester umkrystallisieren. Schmp. 153—155° (unkorr.). Ausb. 1.9 g. Leicht löslich in CHCl<sub>3</sub> oder Benzol, schwer löslich in Alkohol oder Aceton, auch in der Hitze.

[α]<sub>D</sub>: -24.8° (Chloroform; c = 0.45 %).  
 $C_{63}H_{97}O_4S_2P$  (997). Ber. C 75.9, H 9.80, S 6.44.  
Gef.<sup>14)</sup> „ 75.43, 75.68, „ 9.39, 9.43, „ 6.39.

Dicholesteryl-monothiophosphat (II).

5 g wasserfreies Cholesterin werden mit 0.73 g P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> in 38 g CS<sub>2</sub> 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels auf dem Wasserbad wird 4 Stdn. mit Wasser gekocht, filtriert und getrocknet. Die gepulverte Masse wird mit Äther ausgekocht, der im Äther unlösliche Rückstand getrocknet und aus Benzol mit Methanol 4-mal umgefällt. Man erhält schöne mikrokristalline Nadeln, die nach dem Trocknen im Vak. bei 140°, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 188° schmelzen. Unlöslich in wäbr. Alkalien.

8.42 mg Sbst.: 20.75 mg (NH<sub>4</sub>)PO<sub>4</sub>, 14 MoO<sub>3</sub>. — 4.215 mg Sbst.: 1.363 mg BaSO<sub>4</sub>.  
 $C_{46}H_{71}O_3SP$  (850.9). Ber. P 3.64, S 3.77. Gef. P 3.58, S 4.43.

Tetracholesteryl-tetrathiopyrophosphat (VIII).

2.7 g Thiocholesterin werden in 16 ccm absol. Pyridin durch gelindes Erwärmen gelöst und unter Wasserkühlung mit 0.5 g Phosphoroxchlorid versetzt. Man hält 18 Stdn. bei 70° (außen, Ölbad) und läßt erkalten. Dabei scheiden sich lange Nadeln von Pyridinhydrochlorid aus. Dann wird auf etwa 500 g Eis gegossen und über Nacht zur Hydrolyse bei Zimmertemperatur digeriert, mechanisch vom Wasser getrennt und im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Aus Benzol wird mit Aceton 2-mal umgefällt, nachdem mit Aceton 3-mal ausgekocht worden ist. Man erhält schöne mikrokristalline Nadeln, die unter dem Mikroskop zwischen gekreuzten Nicols gerade Auslöschung zeigen und nach dem Trocknen bei Zimmertemperatur im Vak. über KOH und Schwefelsäure bei 180—185° schmelzen. Unlöslich in verd. NaOH oder KOH; löslich in warmem Äther (Unterschied zum Dicholesteryl-dithiophosphat).

5.340 mg Sbst.: 2.900 mg BaSO<sub>4</sub>.  
 $C_{108}H_{180}O_4S_4P_2$  (1715.56). Ber. S 7.47. Gef. S 7.45.

An einigen Präparaten konnten wir feststellen, daß der Schmelzpunkt stark absinkt, wenn man statt bei Zimmertemperatur bei 100° im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> trocknet. Z. B. sank der Schmelzpunkt nach 6 Stdn. auf 152°, nach 8 Stdn. auf 140°, die Löslichkeit in Äther nahm zu.

5.113 mg Sbst.: 2.800 mg BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>108</sub>H<sub>180</sub>O<sub>3</sub>S<sub>4</sub>P<sub>2</sub> (1715.56). Ber. S 7.47. Gef. S 7.51.

#### Tetracholesteryl-pyrophosphat (IX)<sup>15)</sup>.

18 g wasserfreies Cholesterin werden unter Erwärmen in einer Mischung von 60 ccm Aceton und 20 ccm Pyridin gelöst. In die schwach erwärmte Lösung tropft man langsam 5 g Phosphoroxchlorid (1.4 Mol. auf 2 Mol. Cholesterin) und läßt 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Dann gibt man in 800 ccm Wasser, digeriert 24 Stdn., zentrifugiert die ausgeschiedene Masse ab und trocknet sie auf Ton im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Nun wird zur Entfernung von Cholesterin mit Äther ausgekocht und aus Benzol mit viel Alkohol und wenig Aceton mehrmals umgelöst, oder aus heißem Alkohol im Extraktionsapparat fraktioniert umkrystallisiert. Man erhält schöne Nadelchen, die im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei Zimmertemperatur getrocknet werden. Die Substanz ist hygroskopisch. Schmp. 199—201°. Ausb. 7.5 g (39% d. Th.).

C<sub>108</sub>H<sub>180</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (1652). Ber. P 3.76. Gef. P 3.80.

Mol.-Gew.-Best.: 165 mg Sbst. in 3.533 g Benzol gaben keine Siedepunkterhöhung.

Tetracholesteryl-pyrophosphat gibt mit Natrium in siedendem Xylol kein Natriumsalz und ist in verd. NaOH oder KOH unlöslich.

Natriumsalz (X): 0.35 g Tetracholesteryl-pyrophosphorsäure (IX) wurden in 10 ccm absol. Toluol in der Wärme gelöst, die Lösung mit 5 ccm 99-proz. Alkohol versetzt und auf 20° abgekühlt. Beim Zugaben einer Lösung von 0.03 g Natrium in 5 ccm 99-proz. Alkohol fiel ein gallertiger Niederschlag, der nach 3 Stdn. abgesaugt, mit Alkohol nochmals gewaschen und im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 100° getrocknet wurde. Hygroskopische, farblose Substanz vom Schmp. 285° (unkorr.; vorher starke Verfärbung). Ausb. quantitativ.

23.46 mg Sbst.: 3.320 mg Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. — 12.58 mg Sbst.: 30.70 mg (NH<sub>4</sub>)PO<sub>4</sub>, 14 MoO<sub>3</sub>.

C<sub>108</sub>H<sub>180</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>Na<sub>4</sub> (1775). Ber. P 3.50, Na 5.18. Gef. P 3.54, Na 4.58.

#### Monocholesterylphosphat (XI) bzw. Dicholesteryl-pyrophosphat (XII).

Darstellung nach H. v. Euler u. Mitarbeitern<sup>16)</sup>. Das Rohprodukt wurde zur Entfernung von beigemengtem Cholesterin mit Äther gewaschen. Es enthielt dann noch Pyridinsalz und wurde zur weiteren Reinigung in n/2-KOH (unter schwachem Erwärmen) gelöst, mit verd. Säure ausgefällt und aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Schöne Nadeln vom Schmp. 175° (unkorr.) (vorher Schrumpfen und Dunkelfärbung), die nach dem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (Vak. 56°) stark hygroskopisch sind.

XI: C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>PO<sub>4</sub> (466.4). Ber. P 6.66, akt. H 0.43.

XII: C<sub>54</sub>H<sub>98</sub>P<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (950.8). Ber. P 6.53, akt. H 0.42 (0.63). Gef. P 6.28, akt. H 0.43, 0.40.

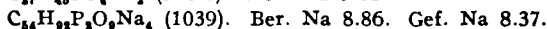
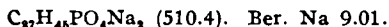
<sup>15)</sup> Darstellung nach der von v. Euler, Wolf u. Hellström, B. 62, 2455 [1929], für das angebliche Dicholesterylphosphat gegebenen Vorschrift.

<sup>16)</sup> B. 62, 2455 [1929].



Mol.-Gew.-Best.: a) nach Rast: Gef. Mol.-Gew. 671; b) Ebullioskop. in Benzol nach A. Rieche:  $\Delta = 0.027^\circ$ ; Gef. Mol.-Gew. 814; c) bei  $25^\circ$  in Cyclohexan: (0.005 molare Lösung) nach der Methode der isothermen Destillation: Gef. Mol.-Gew. 2840—2890.

Natriumsalz (XIII bzw. XIV): 10 g Monocholesterylphosphat löst man in 100 ccm Toluol in der Wärme, setzt 30 ccm 99-proz. Alkohol und nach dem Erkalten eine Lösung von 1 g Natrium in 40 ccm 99-proz. Alkohol zu. Nach 2 Stdn. wird der Niederschlag abfiltriert, mit Alkohol gründlich gewaschen und im Vak. über  $P_2O_5$  bei  $100^\circ$  getrocknet. Hygroskopische Substanz, die bei  $265\text{--}270^\circ$  (unkorr.) schmilzt. Ausb.  $95\%$  d. Theorie.

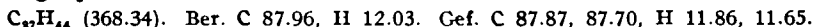


### Darstellung von a-Cholesterylen durch Einwirkung von Phosphorpenoxyd auf Cholesterin.

Wir erhitzen 10 g Phosphorpenoxyd mit 10 g Cholesterin und 75 g Schwefelkohlenstoff  $2\frac{1}{2}$  Stdn. zum Sieden. Nach  $\frac{1}{2}$  Stde. war eine Verfärbung des Reaktionsgemisches nach Dunkelrot eingetreten. Wir dampften den Schwefelkohlenstoff auf dem Dampfbad ab und kochten den Rückstand  $\frac{1}{2}$  Stde. mit Wasser, wobei die dunkelrote Masse farblos wurde. Nachdem wir die Substanz noch 2-mal im Mörser mit heißem Wasser verrieben hatten, trockneten wir sie im Vak. bei Zimmertemperatur und kochten sie kurz mit Äther aus. Der im Äther unlösliche Rückstand (4 g)<sup>17)</sup> war löslich in Benzol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Pyridin in der Siedehitze, unlöslich in Alkohol, Essigester, Aceton. Aus Benzol erhielten wir schöne keilförmige Nadeln, aus Benzol mit Aceton kleinere kreuzförmige Sternchen. Wir krystallisierten 2-mal aus Benzol um, wuschen auf der Nutsche mehrmals mit Aceton nach und trockneten im Vak. bei  $100^\circ$  über  $P_2O_5$ . Schmp. im Kupferblock  $303^\circ$  (unkorr.); Sintern und Dunkelfärbung ab  $240^\circ$ .

$$[\alpha]_D: +0.18^\circ \times 100/0.1 \times 2 = +91.5^\circ \text{ (CCl}_4\text{)}.$$

4.120 mg Sbst.: 13.25 mg  $CO_2$ , 4.29 mg  $H_2O$ . — 3.963 mg Sbst.: 12.77 mg  $CO_2$ , 4.20 mg  $H_2O$ .



Mol.-Gew.-Best. nach Rast: 0.01066 g Sbst. in 0.1480 g Campher: Gef. Mol.-Gew. 524, 568<sup>18)</sup>.

Der J. Liebig-Gesellschaft danken wir für die Gewährung eines Forschungsstipendiums, der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh., für die Überlassung von Cholesterin.

<sup>17)</sup> Nach dem Verfahren von Eck und Peurseem (l. c.) erhält man aus 10 g Cholesterin nur 1 g a-Cholesterylen.

<sup>18)</sup> Mauthner u. Suida, Monatsh. Chem. 17, 29—49 [1896], fanden für a-Cholesterylen ein Mol.-Gew. von 482, für b-Cholesterylen und c-Cholesterylen 764, 780, 769 und 721.