

## **Derivate von Aminosäuren.**

### **III. Mitteilung.**

#### **3. Verbindungen mit Cholesterin.**

Von

**Emil Abderhalden und Karl Kautzsch.**

(Aus dem physiologischen Institute der tierärztlichen Hochschule, Berlin.)  
(Der Redaktion zugegangen am 26. Januar 1910.)

Wir haben von den gleichen Problemen ausgehend, wie wir sie in der I. Mitteilung geschildert haben, auch das Cholesterin in den Kreis unserer Untersuchung gezogen. Beim Versuche, Aminosäuren esterartig mit Cholesterin zu kuppeln, haben wir zwei Wege eingeschlagen. Einmal gingen wir von Cholesterin und den Halogenacylchloriden aus und versuchten das entstandene Halogenacylcholesterin zu amidieren. Diese Versuche waren nicht erfolgreich. Wir erhielten stets Verseifung. Das Cholesterin konnte wieder gewonnen werden. Der Versuch, an Stelle von wässerigem resp. alkoholischem Ammoniak die Amidierung im geschlossenen Rohr mit flüssigem Ammoniak vorzunehmen, führte ebenfalls nicht zum gewünschten Resultate. Dargestellt wurden Chloracetyl-cholesterin, Bromisovaleryl-cholesterin und Bromisocapronyl-cholesterin. Eingehend untersucht haben wir nur das Bromisovaleryl-cholesterin.

Einen besseren Erfolg hatte die Kuppelung von Cholesterin mit Glycylchlorid. Es gelang uns, Glycylcholesterin in guten Ausbeuten zu gewinnen.

Im Anschluß an diese Untersuchung haben wir auch einige Versuche mit Brenzkatechin, Resorcin und Pyrrogallol ausgeführt. Wir kuppelten diese drei Phenole mit Chloracetylchlorid. Es gelang auch hier nicht, die entstandenen Chloracetyl-derivate durch Einwirkung von Ammoniak in die entsprechenden Glycylverbindungen überzuführen. Es trat regel-

mäßig Verseifung und Bildung von Chloracetamid und Phenol ein. Der Versuch, direkt Glycylchlorid zu verwenden, führte auch nicht zu den gewünschten Verbindungen.<sup>1)</sup>

Wir haben endlich noch einige Derivate des Cholesterins mit Fettsäurechloriden dargestellt.

### Experimenteller Teil.

#### $\alpha$ -Bromisovaleryl-cholesterin, $C_5H_8BrO \cdot OC_{27}H_{43}$ .

8 g Cholesterin, in 35 ccm Chloroform gelöst, werden unter Erhitzen auf dem Wasserbade portionenweise mit 6,5 g (reichlich 1 Mol.)  $\alpha$ -Bromisovalerylbromid versetzt. Es tritt bald reichliche Bromwasserstoffentwicklung ein. Nach  $\frac{1}{2}$  stündigem Erhitzen wird das mehrfache Volumen Methylalkohol zugesetzt, wobei zunächst eine schmierige Fällung entsteht, die nach wenigen Minuten in einen weißen flockigen Niederschlag übergeht. Das Produkt wird im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute 9 g.

Durch Umkrystallisieren aus Essigester und aus Alkohol wird die Substanz gereinigt. Sie schmilzt dann bei  $134/135^\circ$  (korr.  $134,2/135,2^\circ$ ), nachdem von  $130^\circ$  an Erweichung eingetreten ist.

0,1304 g Substanz gaben 0,3351 g  $CO_2$  und 0,1157 g  $H_2O$ .

Berechnet für  $C_5H_8BrO \cdot C_{27}H_{43}O$ :

Gefunden:

C = 70,20%

70,09%

H = 9,32%

9,81%

Das  $\alpha$ -Bromisovaleryl-cholesterin krystallisiert aus Essigester in rhombischen, tafelartigen Krystallen. Sie sind sehr leicht löslich in Chloroform und Benzol, leicht löslich in Petroläther, Essigäther und in Äther, ziemlich leicht löslich in heißem Alkohol, sehr schwer löslich in Methylalkohol und unlöslich in Wasser.

Wir gewannen ferner noch ganz analog dem eben beschriebenen  $\alpha$ -Bromisovaleryl-cholesterin aus Cholesterin und Chloracetylchlorid das

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu auch die Erfahrungen von Emil Fischer, Einwirkung von Hippurylchlorid auf die mehrwertigen Phenole. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Jg. XXXVIII, S. 2926, 1905.

Chloracetyl-cholesterin<sup>1)</sup>

und mittels  $\alpha$ -Bromisocapronylchlorid das

 $\alpha$ -Bromisocapronyl-cholesterin.

Das ersterwähnte Produkt krystallisiert aus Essigester in feinen zu Büscheln und Garben verwachsenen Nadeln.

Das  $\alpha$ -Bromisocapronyl-cholesterin, das in Essigester, Äther, Chloroform und Benzol leicht löslich ist, dagegen schwer in Eisessig und Methylalkohol, krystallisiert aus Methylalkohol in feinen büschelartig verwachsenen Nadeln.

## Glycyl-cholesterin-chlorhydrat.

$C_{27}H_{43}O \cdot OC \cdot CH_2 \cdot NH_2 \cdot HCl$  Molekulargewicht 477,5).

Cholesterin, 1 Molekül, in der 5fachen Menge Chloroform gelöst, wird mit reichlich 1 Molekül salzsaurem Glycylchlorid vermischt. Nach wenigen Minuten ist die Masse zu einem dicken Krystallbrei umgewandelt. Nach  $\frac{1}{4}$  Stunde beginnt Lösung und Salzsäureentwicklung. Es wird etwa eine Stunde am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt und dann, nach Beendigung der Salzsäuregasentwicklung, mit dem doppelten Volumen Essigester versetzt. Es findet dabei eine schöne weiße, voluminöse, aus feinen Nadeln bestehende Abscheidung statt. Nach erfolgter Kühlung wird abgesaugt und im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet. Die Ausbeute beträgt ca. 70% der Theorie.

Das Rohprodukt zersetzt sich gegen 235–240° unter starker Bräunung, nachdem von ca. 220° an Sintern und schwache Braunfärbung eingetreten ist.

Nach dem Umkrystallisieren aus zirka der 20fachen Menge absoluten Alkohols, woraus sich das Glycyl-cholesterin-chlorhydrat in feinen Nadeln abscheidet, liegt der Zersetzungspunkt gegen 250°, bei 225/230° tritt schwaches Sintern und Bräunung ein.

Die Substanz ist in Methylalkohol ziemlich leicht löslich, in Chloroform leicht, in Äther kaum, in Essigester und in Petrol-

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu auch W. Löbisch, Zur Kenntnis des Cholesterins. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. V, S. 513 (1872). (Cholesterylacetat aus Cholesterin und Acetylchlorid.)

äther nicht löslich. In Äthylalkohol und in Eisessig löst sie sich ziemlich schwer in der Kälte, mittelmäßig in der Hitze.

#### Analyse:

0,1996 g Substanz gaben 5,1 ccm N bei 25° und 762 mm B.

Berechnet für  $C_{29}H_{47}O_2N \cdot HCl$ :

Gefunden:

N = 2,93%

2,86%

#### Hydrolyse des Glycyl-cholesterin-chlorhydrates.

1 g Glycyl-cholesterin-chlorhydrat wurde mit der 40fachen Menge konzentrierter Salzsäure ( $D. = 1,19$ ) einige Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom Cholesterin abgesaugt. Es hatten sich 0,86 g in leichten blätterigen Krystallen ausgeschieden. (Theoretisch sind 0,87 g Cholesterin zu erwarten.) Aus Methylalkohol umkrystallisiert, schmolz das Produkt gegen 140°.

Das Filtrat des Rohcholesterins (0,86 g) wurde eingedampft und der Rückstand mit Alkohol und gasförmiger Salzsäure verestert. Nach erfolgter Kühlung und Impfen schieden sich die charakteristischen feinen langen Nadeln des Glykokoll-esterchlorhydrats ab. Ausbeute 0,8 g. Das Produkt schmolz gegen 144°.

#### Glycyl-cholesterin.

10 g Glycyl-cholesterin-chlorhydrat wurden in 100 ccm Chloroform aufgenommen und mit reichlich der berechneten Menge n-Natronlauge 4 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung wurde nun mit Essigester versetzt, wobei eine weiße Fällung entstand. Durch Umlösen aus etwa der 10fachen Menge Methylalkohol wurde das Produkt gereinigt; das Glycyl-cholesterin schied sich dabei in weißen rosettenartigen Aggregaten ab. Sie schmolzen nach kurz vorheriger Erweichung bei ca. 140° (korr. 140,5°) ohne Zersetzung.

0,1570 g Substanz gaben 0,4551 g  $CO_2$  und 0,1505 g  $H_2O$ .

0,1709 » » » 4,4 ccm N bei 16° und 762 mm B.

Berechnet für  $C_{29}H_{47}O_2N$ :

Gefunden:

C = 78,91%

79,04%

H = 10,66%

10,65%

N = 3,18%

3,01%

0,4907 g Substanz in Chloroform gelöst — Gesamtgewicht der Lösung 20,60 g — drehten im 1 dm-Rohr  $0,87^{\circ}$  nach links. Spezifisches Gewicht 1,462.

$$[\alpha]_D^{20} = -24,98^{\circ}.$$

Das Glycyl-cholesterin löst sich ziemlich schwer in absolutem Alkohol und in Methylalkohol, leichter in Chloroform, dagegen sehr schwer in heißem Wasser unter starkem Schäumen: es ist unlöslich in Essigester.

**Isobutyryl-cholesterin,** <sup>1)</sup>  $C_4H_7O \cdot OC_{27}H_{43}$ .

5 g Cholesterin, in 25 ccm Chloroform gelöst, wurden mit der äquivalenten Menge Isobutyrylchlorid (1,32 g) bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt. Nach schnell vorübergehender Bildung einer festen Ausscheidung trat Chlorwasserstoffentwicklung ein. Es wurde nun bis zum Verschwinden der Salzsäureentwicklung erhitzt und dann die Lösung bis zur bleibenden Trübung mit Methylalkohol versetzt. Nach dem Erkalten wurde von der auskrystallisierten Substanz abgesaugt und dieselbe durch Umfällen gereinigt.

0,1625 g gaben 0,4897 g $CO_2$ und 0,1685 g $H_2O$ .	
Berechnet für $C_4H_7O \cdot OC_{27}H_{43}$ :	Gefunden:
C = 82,23 %	81,94 %
H = 11,44 %	11,01 %

Das Isobutyryl-cholesterin sintert von  $108^{\circ}$  an und ist bei  $123^{\circ}$  (korr.  $125^{\circ}$ ) geschmolzen. Es krystallisiert aus Chloroform und Methylalkohol in Blättchen. Sie sind leicht löslich in Chloroform, Benzol, Äther und Petroläther, Äthyl- und Amylalkohol, weniger löslich in kaltem Methylalkohol und in Aceton.

Optische Drehung: 0,2588 g Substanz in Chloroform gelöst, Gewicht der Lösung 8,4577 g spezifisches Gewicht 1,4433: Drehung  $-1,38^{\circ}$ .

$$[\alpha]_D^{20} = -31,05^{\circ}.$$

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu Berthelot: Sur plusieurs alcools nouveaux. Cholestérine. Annales de Chimie et de Physique. [3]. Bd. LVI. S. 54 (1859). (Cholesterylbutyrat, Cholesterylacetat, Cholesterylstearat: aus Cholesterin und den Fettsäuren durch Erhitzen.)

**Isovaleryl-cholesterin**,  $C_5H_9O \cdot OC_{27}H_{43}$ .

Das Isovaleryl-cholesterin wurde analog dem Isobutyryl-cholesterin gewonnen. Das Reaktionsprodukt wurde wieder mit Methylalkohol ausgefällt. Ausbeute 72,4%. Das Produkt beginnt bereits bei 90° zu sintern, bei 114° ist es klar geschmolzen.

0,1334 g Substanz gaben 0,4000 g  $CO_2$  und 0,1377 g  $H_2O$ .

Berechnet für $C_{32}H_{52}O_2$ :	Gefunden:
C = 82,05%	81,78%
H = 11,11%	11,46%

Bestimmung der optischen Drehung: 0,1981 g Substanz in Chloroform gelöst, Gewicht der Lösung 8,652 g, spezifisches Gewicht 1,442, Drehung  $-1,08^\circ$ :

$$[\alpha]_{20}^D = -32,7^\circ.$$

Das Isovaleryl-cholesterin scheidet sich aus methylalkoholischer Lösung in Blättchen ab. Es ist leicht löslich in Chloroform, Äther, Petroläther, in warmem Aceton, Alkohol und schwer löslich in kaltem Methylalkohol.

**Lauryl-cholesterin**,  $C_{12}H_{23}O \cdot OC_{27}H_{43}$ .

5 g Cholesterin, in 25 ccm Chloroform gelöst, wurden mit der äquivalenten Menge Laurylchlorid bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach kurzer Zeit trat eine feste Abscheidung ein, die nach wenigen Minuten in Lösung ging. Es wurde ca. 1/4 Stunde erwärmt und dann, nach Beendigung der Salzsäureentwicklung, mit Methylalkohol bis zur bleibenden Trübung versetzt. Beim Abkühlen trat reichliche Krystallabscheidung ein, die durch Umfällen gereinigt wurde. Die Ausbeute betrug 75% der Theorie.

0,1509 g Substanz gaben 0,4568 g  $CO_2$  und 0,1627 g  $H_2O$ .

Berechnet für $C_{39}H_{66}O_2$ :	Gefunden:
C = 82,69%	82,59%
H = 11,97%	11,66%

Die Substanz dreht, in Chloroform gelöst, nach links.

Bestimmung der optischen Drehung: 0,1937 g Substanz, 8,6442 g Gewicht der Lösung (Chloroform), spezifisches Gewicht 1,4407;  $\alpha = -1,01^\circ$ :

$$[\alpha]_{20}^D = -31,3^\circ.$$

Das Lauryl-cholesterin beginnt bereits bei 78° zu sintern und ist bei 110° geschmolzen. Es krystallisiert aus Chloroform

und Methylalkohol in feinen Nadeln. Sie sind leicht löslich in Chloroform, Äther, Petroläther und Benzol, ziemlich leicht löslich in Äthylalkohol und schwer löslich in kaltem Methylalkohol und kaltem Aceton.

**Palmityl-cholesterin,  $C_{16}H_{31}O \cdot OC_{27}H_{43}$ .**

Das Palmityl-cholesterin wurde analog dem Lauryl-cholesterin aus Cholesterin und der äquivalenten Menge Palmitylchlorid gewonnen. Das Reaktionsprodukt wurde wieder aus der Chloroformlösung durch Methylalkohol gefällt und durch Umlösung gereinigt. Ausbeute 75% der Theorie.

0,1478 g Substanz gaben 0,449 g  $CO_2$  und 0,1659 g  $H_2O$ .

Berechnet für  $C_{16}H_{31}O \cdot OC_{27}H_{43}$ :

C = 82,96%

H = 11,90%

Gefunden:

82,90%

11,71%

Das Produkt schmilzt bei 78,5—79,5° (korr.).

Es dreht in Chloroformlösung nach links. 0,6680 g Substanz drehten, bei einem Gewicht der Lösung von 24,1288 g und einem spezifischen Gewicht von 1,4407, — 1,00°:

$$[\alpha]_D = -24,2^\circ.$$

Das Palmityl-cholesterin scheidet sich aus Methylalkohol in feinen Nadelchen ab. Sie sind leicht löslich in Chloroform, Äther, Petroläther, Benzol, in Aceton und Amylalkohol, ziemlich schwer löslich in Äthylalkohol und recht schwer löslich in kaltem Methylalkohol.

**Stearyl-cholesterin,  $C_{18}H_{35}O \cdot OC_{27}H_{43}$ .**

Dieses Produkt wurde auf analoge Weise wie die vorher beschriebenen Körper — aus 5 g Cholesterin und 3,9 g Stearylchlorid — gewonnen. Es schied sich aus der Chloroformlösung auf Zusatz von Methylalkohol in Form feiner Blättchen aus. Sie wurden aus heißem Äthylalkohol umkrystallisiert und schmolzen dann zwischen 85 und 90°. Sie sind schwer löslich in kaltem Alkohol, leicht in heißem Alkohol und unlöslich in Wasser.

0,1489 g Substanz gaben 0,4499 g  $CO_2$  und 0,1637 g  $H_2O$ .

Berechnet für  $C_{45}H_{73}O_2$ :

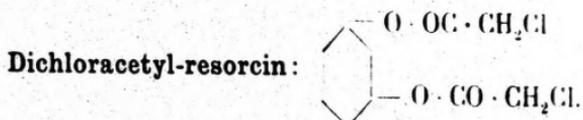
—C = 82,96%

H = 11,90%

Gefunden:

82,40%

12,21%



Resorcin, in wenig Alkohol gelöst, wurde mit der berechneten Menge Natriumalkoholat versetzt und dann das Natriumsalz des Resorcins mittels absoluten Äthers gefällt. Es wurde unter Ausschluß von Feuchtigkeit rasch filtriert, mit Äther nachgewaschen und im Exsikkator über  $P_2O_5$  getrocknet. Das Natriumsalz wurde in absolutem Chloroform suspendiert und unter Wasserkühlung langsam mit der berechneten Menge Chloracetylchlorid versetzt. Es fand lebhaftere Reaktion statt. Nachdem man einige Zeit kräftig geschüttelt hatte, war der größte Teil in Lösung gegangen und Chlornatrium ausgeschieden. Das Chloroform wurde nun mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung, hierauf rasch mit verdünnter Sodalösung, endlich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann abgedunstet. Es hinterließ ein Öl, das in Kältemischung unter Reiben rasch erstarrte. Man kann das Reaktionsprodukt entweder in Holzgeist lösen und mit Wasser ausfällen oder besser mit viel Ligroin kochen und unter stetem Reiben in einer Kältemischung abkühlen. Anfangs scheidet sich ein Teil meist ölig ab. Das erwähnte Reinigungsverfahren wurde solange fortgesetzt, bis ein konstanter Schmelzpunkt erreicht war. Aus 27.5 g Resorcin wurden 25 g Dichloracetyl-resorcin gewonnen.

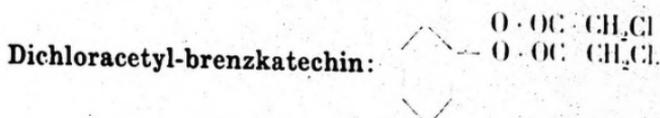
0.1668 g Substanz gaben 0,2784 g  $CO_2$  und 0,0408 g  $H_2O$ .

0.1744 „ „ lieferten 0,1894 g AgCl.

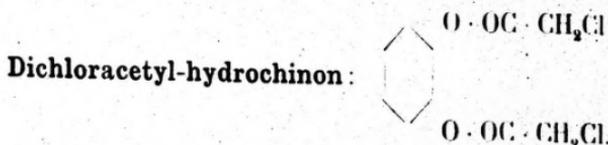
Berechnet für $C_{10}H_8O_4Cl_2$ :	Gefunden:
C = 45,64%	45,52%
H = 3,06%	2,74%
Cl = 26,96%	26,85%

Das Dichloracetyl-resorcin schmilzt bei 71,5—72°. Es scheidet sich aus Ligroinlösung in schön ausgebildeten vierseitigen, farblosen Prismen ab. Es löst sich sehr leicht in Chloroform, Holzgeist, Alkohol und Äther in der Kälte, leicht in Benzol, weniger leicht in Ligroin und Petroläther in der Wärme. In der Kälte ist es in den letzteren Lösungsmitteln fast unlöslich. In warmem Wasser, ferner in Lösungen von Alkali und Alkalicarbonat ist es ebenfalls leicht löslich. Es gibt

keine Phenolreaktion. Mit Ammoniak wird es quantitativ in Resorcin und Chloracetamid gespalten.



Es wurde genau wie der eben beschriebene Resorcin-körper gewonnen. 30 g Brenzkatechin ergaben 24 g Rohprodukt. Das Dichloracetyl-brenzkatechin krystallisiert aus Ligroin oder aus Essigester auf Zusatz von Ligroin in schönen, langen, farblosen Prismen. Sie schmelzen bei 57,5–58°. Sie sind sehr leicht löslich in Essigester, Holzgeist, Alkohol, Äther und Chloroform, mäßig löslich in kaltem Benzol und in warmem Wasser, schwer in kaltem Ligroin und Petroläther. In Alkalicarbonatlösung und in Alkali ist das Produkt leicht löslich, während es sich in Bicarbonatlösung nur sehr schwer löst. Von Ammoniak wird es in Brenzkatechin und Chloracetamid gespalten.



Die Darstellung gestaltete sich ähnlich derjenigen der vorerwähnten analogen Körper. Das Hydrochinon wurde in heißem Benzol, dem etwas Alkohol zugefügt worden war, gelöst und das Natriumsalz mit Benzol ausgefällt. Das Reaktionsprodukt wurde schließlich aus methylalkoholischer Lösung durch Zusatz von Wasser in Form schöner Tafeln abgeschieden. Das Produkt schmolz bei 127°. <sup>1)</sup> 10 g Hydrochinon lieferten 12,4 g. Das Dichloracetyl-hydrochinon ist leicht löslich in Methylalkohol, Äther, Alkohol und Chloroform, schwer dagegen in Ligroin und Petroläther.

<sup>1)</sup> S. K. Dzierzowski, Über die Synthese einiger Ester und Ketone aus Phenolen und halogensubstituierten Fettsäuren. Journ. Russ. physik.-chemischen Gesellschaft (1). Bd. XXV, S. 154–163 (1893). Chemisches Zentralblatt, 1893, Bd. II, S. 476.