

80. A. Windaus: Notizen über Cholesterin.

[V. Mittheilung.]

[Aus der medic. Abtheilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 29. Januar 1906.)

Das dem Cholesterin entsprechende Keton, das Cholestenon, ist von Diels und Abderhalden durch Erhitzen von Cholesterin mit Kupferoxyd erhalten worden¹⁾. Derselbe Körper lässt sich, wie ich bereits vor der Publication von Diels und Abderhalden auffand, in sehr guter Ausbeute (ca. 60 pCt.) auch in der Weise gewinnen, dass man das Dibromcholesterin zum Dibromcholestenon oxydirt und letzterem durch Erwärmen mit Zinkstaub zwei Atome Brom entzieht. Hierbei ist also intermediär die Doppelbindung des Cholesterins durch Anlagerung von Brom vor dem Angriff des Oxydationsmittels geschützt worden. Diese Darstellungsweise des Cholestenons hat insofern einiges Interesse, als sie zeigt, dass bei der Reaction von Diels und Abderhalden, die bei hoher Temperatur (280–300°) verläuft, keine Umlagerung innerhalb des Moleküls vor sich gegangen sein dürfte.

Darstellung des Dibrom-cholesterins²⁾.

50 g Cholesterin in 500 ccm Aether werden mit einer Auflösung von 25 g Brom in 250 ccm Eisessig versetzt. Nach einigen Minuten erstarrt die ganze Masse zu einem Krystallbrei langer Nadeln, die nach kurzem Stehen abgesaugt und mit Essigsäure und dann mit Wasser ausgewaschen werden. Das erhaltene Dibromcholesterin ist sofort rein, und wenn die geringe in den Mutterlauge noch gelöste Menge durch Zusatz von Wasser ausgefällt wird, ist die Ausbeute fast quantitativ. Die Reaction ist so bequem auszuführen und verläuft so glatt, dass sie in allen Fällen, in denen mehr als Spuren von Material vorliegen, zum Nachweis des Cholesterins dienen kann. Ich ziehe sie den Farbenreactionen vor, da auch die Krystallform und der Schmelzpunkt des Dibromcholesterins noch zur Identificirung des Cholesterins dienen können. »Phytosterin« liefert die Reaction nicht. Ganz ähnlich wie Cholesterin selbst verhalten sich allerdings einige seiner Ester gegen Brom, z. B. Cholesterylacetat und Cholesterylchlorid, und sie können auf dem oben beschriebenen Wege leicht in ihre Dibromadditionsproducte verwandelt werden.

Darstellung des Cholestenons.

Die Oxydation des Dibromcholesterins zum Dibromcholestenon gelingt gleich gut sowohl mit Chromsäure und Eisessig bei 70°, als

¹⁾ Diese Berichte 37, 3099 [1904].²⁾ Ann. d. Chem. 146, 178.

auch mit Schwefelsäure und Kaliumpermanganat in der Kälte. In letzterem Falle gestaltet sich das Verfahren folgendermaassen:

30 g Dibromcholesterin in 300 ccm Benzol werden mit 500 ccm 4-proc. Kaliumpermanganatlösung und 100 ccm 20-proc. Schwefelsäure 5 Stdn. auf der Maschine geschüttelt, dann wird das ausgefällte Mangansuperoxyd durch schweflige Säure, unter Vermeidung eines Ueberschusses, in Lösung gebracht, die Benzolschicht, die das gebildete Dibromcholestenon enthält, abgehoben und letzteres, ohne es erst zu isoliren, zum Cholestenon reducirt. Zu diesem Zweck versetzt man die Benzollösung mit 150 ccm Eisessig und 10 g Zinkstaub, destillirt das Benzol im Wasserbade ab, giebt zu dem Rückstand noch 10 ccm Wasser und kocht die essigsäure Lösung 1 Stunde unter Rückfluss; dann wird das organische Material durch Zusatz von Wasser abgeschieden, mit Aether aufgenommen, die ätherische Lösung durch Schütteln mit verdünnter Kalilauge von sauren Producten befreit, eingedunstet und der Rückstand mit Aethylalkohol aufgeköcht. Hierbei bleibt meist ein geringer unlöslicher Rückstand, während die Hauptmenge des Materials in Lösung geht und durch vorsichtigen Zusatz von Wasser in krystallisirter Form abgeschieden werden kann.

Nach wiederholtem Umkrystallisiren aus Methylalkohol schmilzt die so gewonnene Substanz bei 81—82°.

0.1584 g Sbst.: 0.4899 g CO₂, 0.1651 g H₂O.

C₂₇H₄₂O¹⁾. Ber. C 84.75, H 11.07.

C₂₇H₄₄O. » » 84.30, » 11.54.

Gef. » 84.35, » 11.66.

Charakteristisch ist das in Alkohol schwer lösliche Semicarbazon.

0.1834 g Sbst.: 0.5130 g CO₂, 0.1799 g H₂O. — 0.1557 g Sbst.: 13.01 ccm N (22.5°, 756 mm).

C₂₈H₄₅ON₃. Ber. C 76.46, H 10.32, N 9.59.

C₂₈H₄₇ON₃. • » 76.11, » 10.73, • 9.54.

Gef. » 76.29, » 10.97, » 9.38.

Nach dem Erscheinen der Arbeit von Diels und Abderhalden über Cholestenon²⁾ habe ich mich durch directen Vergleich überzeugt, dass das hier beschriebene Product mit dem Cholestenon identisch ist. Ueber das chemische Verhalten des neuen Ketons kann ich noch das Folgende³⁾ angeben:

¹⁾ Ueber die Formel siehe G. Stein: Ueber Cholesterin, Inaugural-Dissertation (Freiburg i. B.) S. 16.

²⁾ Diese Berichte 37, 3099 [1904].

³⁾ Die Reduction mit Natrium und Amylalkohol, sowie die Umsetzung mit Hydroxylamin wird von den HHrn. Diels und Abderhalden studirt, weswegen ich eigene Versuche in dieser Richtung abgebrochen habe.

Während Cholesterin von Chromsäurelösung schon in der Kälte leicht angegriffen und in »Oxycholestenon«, $C_{27}H_{40}O_2$ ¹⁾, verwandelt wird, ist Cholestenon unter denselben Bedingungen beständig; selbst in der Wärme erfolgt der Angriff der Chromsäure nur langsam, und auch nach Verbrauch von 6 Atomen Sauerstoff sind noch 50–60 pCt. Cholestenon unverändert, und das so leicht nachweisbare Oxycholestenon ist auch nicht in Spuren gebildet worden. Gegen neutrale 4-proc. Kaliumpermanganatlösung ist dagegen gerade das Cholestenon wesentlich unbeständiger als Cholesterin. Worauf dieser merkwürdige Unterschied beruht, ist vorläufig unverständlich.

Verhalten zu Salpetersäure: Beim Uebergiessen mit starker Salpetersäure färbt sich Cholestenon rosenroth. Werden 5 g mit 50 ccm Eisessig und 50 ccm Salpetersäure vom spec. Gew. 1.4 15 Minuten im kochenden Wasserbade erhitzt, so scheiden sich in der Lösung glänzende Krystallblättchen aus, die nach dem Abfiltriren und Umkrystallisiren aus Aceton bei 194–195° unter lebhafter Gasentwicklung und Braunfärbung schmelzen. Ausbeute ca. 12 pCt.

Der neue Körper ist sehr schwer löslich in Alkohol und Eisessig, leicht löslich in Aceton, Benzol, Chloroform.

0.1610 g Sbst.: 0.3782 g CO_2 , 0.1208 g H_2O . — 0.1904 g Sbst.: 13.4 ccm N (19°, 750 mm).

$C_{27}H_{41}N_3O_6$. Ber. C 64.36, H 8.21, N 8.36.

Gef. » 64.07, » 8.39, » 7.98.

Molekulargewichtsbestimmung: 0.422 g Sbst.: 10 g Naphtalin, 0.59° Erniedrigung.

$C_{27}H_{41}N_3O_6$. Ber. M 503. Gef. M 498.

Einfacher als aus dem Cholestenon lässt sich dieses interessante Nitroderivat, für welches die Formel $C_{27}H_{41}N_3O_6$ vorläufig nur als wahrscheinlich gelten kann, direct aus dem Cholesterin gewinnen. Augenscheinlich ist es identisch mit dem von Latschinoff kurz beschriebenen »Trinitro-cholesterilen«²⁾, das seitdem trotz mancher Versuche nicht wieder erhalten werden konnte.

Von 3-proc., alkoholischer Salzsäure oder von 10-proc., alkoholischer Kalilauge wird das Cholestenon auch bei längerem Kochen nicht angegriffen. Auch bei 4-stündigem Erwärmen mit wasserfreiem Diäthylamin auf 160° im Rohr erweist es sich als beständig. Diese Versuche wurden vorgenommen, um die Doppelbindung, die in β, γ -Stellung zur Ketogruppe vermuthet wurde, nach dem Beispiel von Blaise³⁾ in die α, β -Stellung zu schieben. Dasselbe Ziel verfolgte der nachstehende Versuch:

¹⁾ Mauthner und Suida, Monatsh. für Chem. 17, 584.

²⁾ Beilstein 3. Auflage, II. Bd. S. 1074.

³⁾ Compt. rend. 138, 636.

2 g Cholestenon wurden mit 6 ccm Piperidin 4 Stdn. auf 210—220° erhitzt. Nach dem Erkalten zeigte sich das Rohr mit grossen Krystallen angefüllt, die abfiltrirt und mit Methylalkohol ausgewaschen wurden; durch Lösen in wenig Benzol und Zusatz von Methylalkohol wurden sie umkrystallisirt, schmolzen in reinem Zustand bei 159° und erwiesen sich als stickstoffhaltig.

0.1524 g Sbst.: 0.4776 g CO₂, 0.1614 g H₂O. — 0.1508 g Sbst.: 0.4678 g CO₂, 0.1592 g H₂O. — 0.2018 g Sbst.: 0.6266 g CO₂, 0.2194 g H₂O. — 0.1882 g Sbst.: 5.2 ccm N (18°, 744 mm). — 0.2584 g Sbst.: 7.0 ccm N (19°, 746 mm).

C₃₂H₅₁N. Ber. C 85.44, H 11.43, N 3.12.

C₃₂H₅₃N. » » 85.06, » 11.83, » 3.11.

Gef. » 85.47, 84.61, 84.69, » 11.85, 11.80, 12.17, » 3.12, 3.06.

Es hat demgemäss eine Abspaltung von Wasser aus dem Cholestenon und eine Anlagerung von Piperidin stattgefunden. Zur Bestimmung der Lage der Doppelbindung scheint die Reaction kaum verwerthbar. Aus den Mutterlaugen des Piperidinadditionsproductes liess sich leicht unverändertes Cholestenon isoliren.

Reductionsversuche.

5 g Cholestenon wurden in 150 ccm 95-procentigem Alkohol gelöst und im Laufe mehrerer Stunden mit 150 g 4-procentigem Natriumamalgam versetzt, wobei durch Zusatz von Eisessig stets für eine schwach saure Reaction Sorge getragen wurde. Allmählich schieden sich in der Lösung reichliche Mengen feiner Krystallnadeln aus, die nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung abfiltrirt wurden. Sie sind sehr schwer löslich in Methyl-, Aethyl-Alkohol, Eisessig und Aceton, leicht löslich in Chloroform und Benzol. Aus Benzol durch Zusatz von Alkohol umkrystallisirt schmelzen sie nach vorherigem Sintern bei 221°. Ausbeute 70 pCt.

Molekulargewichtsbestimmung: 0.540 g Sbst.: 10 g Naphtalin, 0.49° Erniedrigung. — 0.923 g Sbst.: 10 g Naphtalin, 0.87° Erniedrigung.

0.1974 g Sbst.: 0.6094 g CO₂, 0.2056 g H₂O. — 0.1804 g Sbst.: 0.5612 g CO₂, 0.1910 g H₂O.

C₅₄H₈₆O₂. Ber. C 84.53, H 11.31.

C₅₄H₉₀O₂. » » 84.08, » 11.77.

Gef. » 84.19, 84.84, » 11.66, 11.84.

Mol.-Gew. Ber. 766, 770. Gef. 767, 738.

Bei der Reduction ist also ein dimolekulares Product entstanden, und diese Beobachtung hat darum einiges Interesse, weil sie möglicherweise einen Beitrag liefern kann zur Entscheidung der Frage, ob Cholestenon, wie Diels und Abderhalden glauben¹⁾, ein α,β-unge-

¹⁾ Siehe hierzu G. Stein, Ueber Cholesterin, S. 43.

sättigtes Keton ist oder nicht. Nach Harries werden nämlich nur α, β -ungesättigte Ketone bei der Reduction zu einem mehr oder minder hohen Procentsatz in dimolekulare gesättigte Diketone¹⁾ übergeführt, während sich andere ungesättigte Ketone normal verhalten sollen²⁾, also (dimolekulare) ungesättigte Pinakone liefern dürften.

Das Reactionsproduct aus Cholestenon verhält sich nun gegen Brom ungesättigt und zeigt durchaus keine Ketoneigenschaften. Dies spricht also gegen die α, β -Stellung der Doppelbindung:

2 g »Pinakon« wurden mit 200 ccm Aethylalkohol, 2 ccm Phenylhydrazin und einigen Tropfen Eisessig 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das beim Erkalten ausgefallene Product wurde aus Benzol unter Zusatz von Alkohol umkrystallisirt, schmolz bei 220—221^o, war stickstoffhaltig und gab bei der Analyse dieselben Zahlen wie das Ausgangsmaterial. — Ebenso erwies sich Hydroxylamin ohne jede Einwirkung.

Um, wenn möglich, die Hydroxylgruppen nachzuweisen, wurden 2 g Pinakon in 20 ccm Chloroform mit 50 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. In der Lösung schieden sich hierbei dichte Krystallmassen aus, die nach dem Erkalten abfiltrirt wurden. Sie erwiesen sich als fast unlöslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln wie Methyl-, Aethyl-Alkohol, Eisessig, Aceton, Benzol; in heissem Chloroform waren sie schwer löslich, nur von Xylol und Tetrachlorkohlenstoff wurden sie etwas leichter aufgenommen. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen trat erst über 300^o Zusammenintern der Substanz ein.

0.1906 g Sbst.: 0.6154 g CO₂, 0.1996 g H₂O.

C₅₄H₈₂. Ber. C 88.69, H 11.31.

C₅₄H₈₆. » » 88.20, » 11.80.

Gef. » 88.06, » 11.72.

Eine Molekulargewichtsbestimmung erwies sich wegen der geringen Löslichkeit als undurchführbar, doch dürfte die Formel ziemlich sicher sein, da der Kohlenwasserstoff augenscheinlich durch Wasserabspaltung aus dem Pinakon hervorgegangen ist. Solche Reactionen hat Lieben³⁾ bereits wiederholt beobachtet.

Reduction mit Zinkstaub und alkoholischer Salzsäure.

5 g Cholestenon wurden mit 250 ccm Aethylalkohol, 50 ccm Salzsäure vom spec. Gew. 1.19 und 5 g Zinkstaub 12 Stunden am Rückflusskühler erhitzt. Nach dieser Zeit hatte sich in der Lösung ein weisses Pulver abgeschieden, dem noch etwas Zinkstaub beigemischt war. Letzterer wurde durch Behandeln mit heisser Salzsäure entfernt, das

¹⁾ Ann. d. Chem. 330, 213—215. ²⁾ Ann. d. Chem. 330, 186.

³⁾ Monatsh. für Chem. 26, 35.

weisse Pulver abfiltrirt und aus Xylol umkrystallisirt. Die Ausbeute betrug ca. 15 pCt. Es war in seinen Löslichkeitsverhältnissen, seinem Schmelzpunkt und seiner Krystallform dem Kohlenwasserstoff aus dem Pinakon so ähnlich, dass ich die Identität der beiden Producte für sehr wahrscheinlich halte. Auch die Analyse lieferte dieselben Zahlen:

0.0926 g Sbst.: 0.3010 g CO₂, 0.0982 g H₂O. — 0.1624 g Sbst.: 0.5234 g CO₂, 0.1766 g H₂O.

Gef. C 88.69, 87.90, H 11.86, 12.16.

Bei der Reduction mit Zinkstaub und alkoholischer Salzsäure dürfte wohl zunächst das Pinakon gebildet werden, das unter diesen Bedingungen leicht Wasser abspaltet. Auch bei der Darstellung des Cholestenons durch Reduction des Dibromcholestenons entsteht in sehr geringem Grade derselbe dimolekulare Kohlenwasserstoff. Er ist in dem in Alkohol unlöslichen Rückstand enthalten, der, wie oben erwähnt, beim Umkrystallisiren des Cholestenons gewonnen wird.

81. Edgar Herbst: Ueber die Einwirkung des atmosphärischen Sauerstoffs auf den Parakautschuk.

[Vorläufige Mittheilung.]

(Eingegangen am 31. Januar 1906.)

In der Absicht, durch einen möglichst schonenden Eingriff einen Abbau des Kautschukmoleküls herbeizuführen, ohne dabei eine Veränderung der inneren Structur desselben befürchten zu müssen, studirte Harries die Einwirkung des Permanganats auf den Parakautschuk¹⁾, wobei sich letzterer »merkwürdig beständig« erwies. Die wenig befriedigenden Resultate, welche Harries erzielte, sind wohl dadurch zu erklären, dass sich die wässrige Permanganatlösung mit der Benzollösung des Kautschuks nicht innig genug mischen liess, sodass der Elektrolyt auf die colloïdale Quellung nicht wirken konnte.

Wenn man den älteren Angaben über die leichte Oxydationsfähigkeit des Kautschuks trauen durfte, dann musste der Sauerstoff der Luft noch ein viel milderes Mittel zur Aufspaltung des Kautschukmoleküls sein als das Permanganat oder gar das von Harries benutzte Ozon.

So fand z. B. J. Spiller²⁾, dass aus einem mit einer Kautschuklösung überzogenen Baumwollfülze nach 6 Jahre langem Aufbewahren

¹⁾ Diese Berichte 37, 2708 [1904].

²⁾ Journ. chem. Soc. [2] 3, 44; Journ. f. prakt. Chem. [1] 94, 502.