

130. Otto Diels und Emil Abderhalden:
Zur Kenntniss des Cholesterins (III. Mittheilung).

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 28. Februar 1906.)

Die Frage nach der relativen Stellung der Alkoholgruppe zur Doppelbindung im Cholesterin ist zur Zeit noch nicht entschieden. Solange man über die Bindungsart der Alkoholgruppe noch keine präcisen Vorstellungen hatte, konnte diese Frage ausser Acht gelassen werden, sie gewann indessen an Interesse und Bedeutung, nachdem O. Diels und E. Abderhalden¹⁾, sowie A. Windaus und G. Stein²⁾ nachgewiesen haben, dass die Gruppe :CH.OH des Cholesterins das Glied eines hydrirten Ringsystems bildet.

Man durfte erwarten, dass die Beziehungen dieser Alkoholgruppe zur Doppelbindung am leichtesten durch ein genaues Studium des dem Cholesterin entsprechenden Ketons des Cholestenons, aufgeklärt werden könnten, da gerade die ungesättigten Ketone durch mancherlei charakteristische Reactionen ausgezeichnet sind.

Nachdem es uns gelungen war³⁾, eine Methode für die Darstellung des bis dahin unbekanntes Cholestenons aufzufinden, haben wir zunächst sein Verhalten gegen Hydroxylamin geprüft. Dabei zeigte sich, dass ausser dem normalen Cholestenonoxim noch ein anderes Product entsteht, das wir freilich nicht in völlig reinem Zustande in Händen hatten, dessen analytische Werthe indessen darauf hinwiesen, dass es als ein Anlagerungsproduct von Hydroxylamin an die Doppelbindung aufgefasst werden muss. Derartige Additionsproducte sind gerade für die α,β -ungesättigten Ketone charakteristisch, und wir deuteten daher die Möglichkeit an, dass das Cholestenon vielleicht ebenfalls ein α,β -ungesättigtes Keton wäre.

Wenn wir trotzdem diese Ansicht nur mit Vorbehalt äusserten, so lagen hierfür verschiedene Gründe vor: Einmal war uns, wie bereits erwähnt, die völlige Reindarstellung des Hydroxylaminadditionproductes nicht gelungen, und ferner waren wir der Meinung, dass man bei einer so complicirten Verbindung, wie dem Cholesterin, mit theoretischen Folgerungen besonders vorsichtig sein muss; denn es erscheint nicht absolut sicher, dass die an einfachen Substanzen abgeleiteten Gesetzmässigkeiten auch hier gelten.

Wir haben uns daher nach anderen Methoden umgesehen, die eventuell für die Entscheidung der schwebenden Frage Verwendung finden könnten, und zu diesem Zwecke zunächst die Reduction des

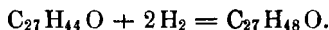
1) Diese Berichte 37, 3092 [1904]. 2) Diese Berichte 37, 3699 [1904].

3) loc. cit.

Cholesterins und Cholestenons studirt. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass Cholesterin bei der Behandlung mit Natrium und siedendem Amylalkohol an der Doppelbindung hydriert und in einen gesättigten Alkohol verwandelt wird:

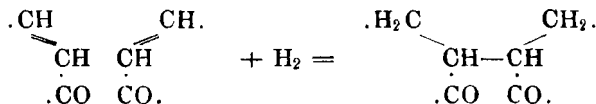


Cholestenon nimmt bei der gleichen Reaction 4 Atome Wasserstoff auf und geht ebenfalls in ein Cholestanol über:



Beide Resultate erscheinen mit der α,β -ungesättigten Natur des Cholesterins und Cholestenons gut vereinbar, denn gerade die α,β -ungesättigten Ketone sind dadurch ausgezeichnet, dass sie bei der Reduction in gesättigte Alkohole verwandelt werden, während bei ungesättigten Ketonen anderer Stellung die Doppelbindung häufig auch von äusserst energischen Reductionsmitteln nicht angegriffen wird.

Im Gegensatz hierzu stehen Beobachtungen, die A. Windaus ebenfalls bei der Reduction des Cholestenons gemacht und kürzlich mitgetheilt hat¹⁾. Er verwendete als Reductionsmittel Natriumamalgam und Eisessig und erhielt als einziges Product eine ungesättigte, pinakonartige Verbindung, während nach den sonstigen Erfahrungen aus einem α,β -ungesättigten Keton ein gesättigtes, dimolekulares Diketon hätte entstehen sollen:



Dieser Befund spricht also gegen die α,β -Stellung von Doppelbindung und Carbonyl oder Hydroxyl, und es muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die Aufklärung dieser eigenthümlichen Erscheinungen zu bringen.

Der von uns bei der Reduction von Cholesterin gewonnene, gesättigte Alkohol ist völlig verschieden von dem Coprosterin, das nach Angaben von St. Bondzýnski und V. Humnicki²⁾ im thierischen Körper aus Cholesterin durch einen Hydrirungsprocess entstehen soll, und welchem ebenfalls die Formel $C_{27}H_{48}O$ beigelegt wird.

Die Behauptung von C. Neuberg und D. Rauchweger³⁾, welche gleichfalls Reductionsversuche mit Cholesterin angestellt haben und unter den Reductionsproducten eine mit dem Koprosterin iden-

¹⁾ Diese Berichte **39**, 521 [1906].

²⁾ Diese Berichte **29**, 476 [1896]. Zeitschr. für physiol. Chem. **22**, 396 [1896]; **23**, 363 [1897]; **24**, 395 [1898].

³⁾ Salkowski-Festschrift, S. 279 [1904].

tische Verbindung vermutheten, können wir nicht bestätigen. Freilich sind wir nicht im Stande gewesen, die Versuche der genannten Autoren nachzuprüfen, da in der diesbezüglichen, vor etwa 1 $\frac{1}{2}$ Jahren erschienenen Publication experimentelle Angaben nicht vorhanden sind.

Wir nennen das durch Reduction des Cholesterins synthetisch gewonnene Product $C_{27}H_{48}O$: α -Cholestanol und unterscheiden es so von dem Hydrirungsproduct des Cholestenons, das zwar ebenfalls die Zusammensetzung $C_{27}H_{48}O$ besitzt, aber mit dem α -Cholestanol nicht identisch ist: Wir bezeichnen diese Verbindung als β -Cholestanol.

Beide Cholestanole lassen sich durch Chromsäure glatt zu gesättigten Ketonen oxydiren, und es ist nun sehr auffallend, dass auch diese völlig verschieden von einander sind. Wir benennen sie: α - und β -Cholestanon.

Wir vermögen vorläufig den Grund nicht anzugeben, warum aus Cholesterin und Cholestenon verschiedene Reductionsproducte entstehen. Wir vermutheten zunächst, dass bei der Bildung des Cholestenons, die wir mit Kupferoxyd bei etwa 300° bewirkt hatten, eine Umlagerung stattgefunden habe. Indessen ist diese Befürchtung gegenstandslos geworden, nachdem A. Windaus¹⁾ kürzlich gezeigt hat, dass Cholestenon auch auf einem Wege dargestellt werden kann, der eine Umlagerung höchst unwahrscheinlich macht. Das so erhaltene Präparat ist völlig identisch mit dem von uns früher beschriebenen Cholestenon.

Wahrscheinlich stehen die beiden Cholestanole im Verhältniss raumisomerer Substanzen zu einander, doch sollte man dann bei der Oxydation die Entstehung nur eines Cholestanons erwarten.

Auch die Lösung dieser Frage wird weiteren Experimentaluntersuchungen vorbehalten bleiben müssen.

α -Cholestanol, $C_{27}H_{48}O$.

20 g Cholesterin werden in 500 ccm siedendem Amylalkohol (Sdp. 130—131°) gelöst und in die kochende Flüssigkeit 40 g Natrium im Verlauf von $\frac{1}{4}$ Stunde eingetragen. Nach etwa 2 Stunden fügt man zu dem siedenden Gemisch nochmals 100—150 ccm Amylalkohol hinzu. Nach 5 Stunden ist das Metall aufgelöst, und der Versuch wird unterbrochen. Die noch heisse Lösung wird vorsichtig mit Wasser versetzt, durchgeschüttelt, die Schichten getrennt und die amylnalkoholische Lösung mit sehr verdünnter Schwefelsäure, dann wieder mit Wasser gewaschen und schliesslich mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Das Filtrat vom Trockenmittel wird im Vacuum bei 60—70° möglichst vollständig eingedampft. Es hinterbleibt ein klarer, bräun-

¹⁾ loc. cit.

lichgelber Syrup, der nach dem Erkalten unter Schütteln vorsichtig mit soviel Methylalkohol versetzt wird, bis eben eine bleibende Trübung entsteht. Dieses Gemisch scheidet bei 2-tägigem Stehen eine reichliche Menge von Krystallen ab, die mit einem Oel durchtränkt sind. Zur Entfernung des Letzteren werden sie möglichst scharf abgeseigt, dann mit 5 ccm Aethylalkohol verrührt, abermals filtrirt, schliesslich mit wenig Aethyl- und Methyl-Alkohol gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute an diesem Producte beträgt 4—5 g.

Zur Reinigung löst man die Substanz mehrmals aus siedendem Alkohol oder Aceton um. Zur Analyse wurde sie im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1635 g Sbst.: 0.4991 g CO₂, 0.1834 g H₂O.

C₂₇H₄₈O. Ber. C 83.50, H 12.30.

Gef. > 83.25, > 12.46.

0.3231 g Sbst. gaben in 15.58 g Aceton eine Siedepunktserhöhung von 0.09° — 0.2904 g Sbst. gaben in 15.6 g Aceton eine Erhöhung von 0.09°.

C₂₇H₄₈O. Ber. M 388. Gef. M 384, 345.

Sehr charakteristisch ist das Verhalten des α -Cholestanols beim Erhitzen. Bei etwa 117—118° beginnt es zu sintern, fällt gegen 124° zusammen, ist aber erst bei 126—127° völlig geschmolzen. Bei schnellem Erhitzen tritt die Sinterung ebenfalls bei etwa 118° ein, doch ist dann die Substanz bereits bei 124—125° zu einer klaren Flüssigkeit geschmolzen.

Das α -Cholestanol ist recht schwer löslich in heissem Methylalkohol, leichter in siedendem Aethylalkohol, Aceton und Essigester. Es krystallisirt daraus in dünnen, häufig schräg abgeschnittenen Prismen oder Tafeln. Bereits in der Kälte wird die Verbindung aufgenommen von Aether, Benzol und Chloroform. Einige Centigramme α -Cholestanol werden in Chloroform gelöst und mit etwa dem gleichen Volumen concentrirter Schwefelsäure durchgeschüttelt. Hierbei färben sich beide Schichten ziemlich gleichmässig hellgelb.

Eine kaltgesättigte Lösung der Substanz in Essigsäureanhydrid giebt mit concentrirter Schwefelsäure eine schwach indigblaue Lösung.

Die gesättigte Natur des α -Cholestanols geht daraus hervor, dass es selbst eine sehr verdünnte Lösung von Brom in Chloroform nicht entfärbt.

Weiter liess sich feststellen, dass im Gegensatz zum Cholesterin das hydrirte Product von alkalischer Bromlösung weder in der Kälte noch in der Wärme angegriffen wird.

Benzoylverbindung des α -Cholestanols.

1 g α -Cholestanol wird mit 3 ccm frisch destillirtem Benzoylchlorid 2 Stunden auf 140—150° erhitzt und dann etwa 17 Stunden

sich selbst überlassen. Hierauf entfernt man den Ueberschuss des Benzoylchlorids durch Destillation im Vacuum möglichst vollständig und verrührt den Rückstand — einen sehr zähflüssigen, stark lichtbrechenden Syrup — mit Methylalkohol. Nach kurzer Zeit erstarrt die Masse krystallinisch. Sie wird zur Reinigung mehrmals mit wenig siedendem Methylalkohol ausgekocht, dann abgesaugt und getrocknet.

Die Ausbeute beträgt 1 g. Zur Analyse wurde die Verbindung aus siedendem Essigester umkrystallisirt und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1518 g Sbst.: 0.4623 g CO₂, 0.1416 g H₂O.

C₃₄H₅₂O. Ber. C 82.93, H 10.56.

Gef. » 83.05, » 10.36.

Die Substanz sintert beim Erhitzen von 126° ab und schmilzt bei 128—129°.

Sie löst sich in Aceton und Aethylalkohol auch in der Wärme nicht sehr leicht und krystallisirt aus diesen Lösungsmitteln in sehr feinen, verfilzten Nadeln. Reichlicher wird die Verbindung von warmem Essigester, bereits in der Kälte von Aether und Benzol aufgenommen.

α-Cholestanon, C₂₇H₄₆O.

1 g feingepulvertes α-Cholestanol wird mit 10 ccm Eisessig übergossen und eine Lösung von 0.25 g Chromsäure in 1 ccm Wasser hinzugefügt. Hierauf wird das Gemisch etwa ¼ Stunde bei gewöhnlicher, dann bei mässig gesteigerter Temperatur und schliesslich etwa 1 Stunde unter Erwärmen auf dem siedenden Wasserbade geschüttelt. Nach Beendigung des Versuches bildet das Reactionsgemisch eine blaugraue Flüssigkeit, die von Krystallen erfüllt ist. Die Letzteren werden abgesaugt, zunächst mit 50-proc. Essigsäure, dann mit Wasser abgewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0.9 g.

Zur Reinigung wurde das Rohproduct aus siedendem Aceton umkrystallisirt und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet:

0.1507 g Sbst.: 0.4644 g CO₂, 0.1688 g H₂O.

C₂₇H₄₆O. Ber. C 83.93, H 11.91.

Gef. » 84.04, » 12.44.

Beim Erhitzen im Capillarrohr sintert die Verbindung von etwa 116° ab und schmilzt bei 118—119°.

Sie ist in Aether sehr leicht, in warmem Aceton, Alkohol und Essigester reichlich löslich, während sie von den letzteren Lösungsmitteln in der Kälte nur schwierig aufgenommen wird. Das α-Cholestanon krystallisirt in schönen, dünnen Prismen, die meist an den Ecken schräg abgeschnitten sind.

β -Cholestanol, $C_{27}H_{48}O$.

4 g absolut reines Cholestenon werden in 150 ccm siedendem Amylalkohol gelöst und 20 g Natrium in ziemlich kleinen Stücken im Verlaufe von etwa $\frac{3}{4}$ Stunden in die siedende Flüssigkeit eingetragen. Nach 3-stündigem Kochen ist das Metall verschwunden, worauf vorsichtig Wasser hinzugefügt wird. Das Gemisch schüttelt man im Scheidetrichter mehrmals kräftig mit Wasser durch, hebt die amyalkoholische Schicht ab, trocknet sie mit Natriumsulfat, filtrirt und destillirt das Lösungsmittel im Vacuum bei 50–60° möglichst vollständig ab. Beim Uebergiessen des zurückbleibenden Syrups mit Methylalkohol findet sofort eine reichliche Krystallisation statt, zu deren Vervollständigung man das Gemisch etwa 18 Stunden sich selbst überlässt.

Die Ausbeute beträgt 3 g.

Zur Analyse wurde das Product mehrmals aus siedendem Aceton umkrystallisirt und schliesslich im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet:

0.1582 g Sbst.: 0.4850 g CO_2 , 0.1788 g H_2O . — 0.1433 g Sbst.: 0.4381 g CO_2 , 0.1577 g H_2O . — 0.1427 g Sbst.: 0.4343 g CO_2 , 0.1560 g H_2O . — 0.1825 g Sbst.: 0.5657 g CO_2 , 0.2300 g H_2O .

$C_{27}H_{48}O$. Ber. C 83.5,

H 12.3.

Gef. » 83.6, 83.38, 83.03, 83.20, » 12.5, 12.23, 12.14, 12.4.

Die Verbindung, die gegen Brom in Chloroform völlig indifferent ist, beginnt beim Erhitzen im Capillarrohr gegen 140° zu sintern und schmilzt scharf bei 142–143°. Die Löslichkeitsverhältnisse sind ähnlich denen der α -Verbindung.

 β -Cholestanon, $C_{27}H_{46}O$.

0.75 g völlig reines β -Cholestanol wird mit 10 ccm Eisessig übergossen, eine Lösung von 0.25 g Chromsäure in 1 ccm Wasser hinzugefügt und mit 1 ccm Eisessig nachgespült. Hierauf wird unter Erwärmen auf dem Wasserbade (ca. 40–50°) etwa 1 Stunde geschüttelt. Es entsteht schliesslich eine völlig klare Lösung, aus der beim Abkühlen und nach längerem Stehen etwa 0.5 g weisse, körnige Krystalle herausfallen.

Sie werden filtrirt, mit 50-proc. Essigsäure, dann mit Wasser gewaschen, auf Thon getrocknet und schliesslich zur Analyse aus heissem Aceton umkrystallisirt:

0.1601 g Sbst.: 0.4906 g CO_2 , 0.1691 g H_2O .

$C_{27}H_{46}O$. Ber. C 83.93, H 11.91.

Gef. » 83.57, » 11.73.

Das β -Cholestanon schmilzt scharf bei 128—129°.

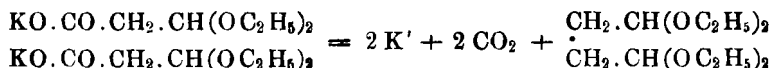
Mit etwa der gleichen Menge α -Cholestanon gemischt, tritt eine Depression des Schmelzpunktes unter 100° ein.

181. A. Wohl und H. Schweitzer: Ueber ein Verfahren zur Darstellung von Dialdehyden der Fettreihe.

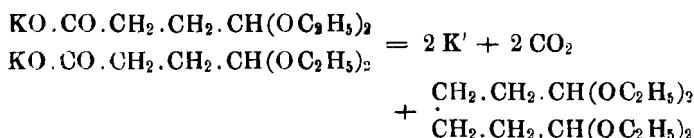
[Mittheilung aus dem organ.-chem. Laborat. der Techn. Hochschule zu Danzig.]

(Eingegangen am 28. Februar 1906.)

Die Kolbe'sche Kohlenwasserstoffsynthese durch Elektrolyse fettsaurer Salze¹⁾ ist auf Acetalsäuren bisher nicht angewendet worden. Wie die folgenden Versuche zeigen, entstehen auf diesem Wege mit verhältnissmässig nicht ungünstigen Ausbeuten die Doppelacetale von Dialdehyden. Gewonnen wurde so zunächst das Doppelacetal des Bernsteinsäuredialdehyds, entsprechend der Gleichung:



mit einer Ausbeute bis zu 60 pCt. der Theorie, und das Doppelacetal des Adipinsäurealdehyds nach der Gleichung:



mit 35 pCt. der theoretischen Ausbeute.

Die Acetale liefern durch Hydrolyse die zugehörigen Aldehyde. Der Dialdehyd der Bernsteinsäure (Succindialdehyd) ist bekanntlich von Harries²⁾ über das entsprechende Dioxim aus Pyrrol erhalten worden, dann kürzlich auch aus dem nicht leichter zugänglichen Diallyl $\text{CH}_2:\text{CH}:\text{CH}_2:\text{CH}_2:\text{CH}:\text{CH}_2$ mittels Ozon³⁾. Den Adipinsäuredialdehyd haben Baeyer und v. Liebig⁴⁾ aus α,α -Dioxykorksäure durch Oxydation mit Bleisuperoxyd darzustellen versucht, aber auf diesem Wege nur das innere Condensationsproduct, den *R*-Penten-

1) Ann. d. Chem. 69, 261.

2) Diese Berichte 34, 1488 [1901].

3) Ann. d. Chem. 343, 361.

4) Diese Berichte 31, 2106 [1898].