

**97. Otto Diels und Karl Linn:  
Zur Kenntnis des Cholesterins.**

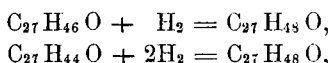
(VI. Mitteilung.)

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

(Eingegangen am 10. Februar 1908.)

Vor einigen Jahren haben O. Diels und E. Abderhalden<sup>1)</sup> über die Reduktion des Cholesterins und Cholestenons berichtet. Nach ihren Beobachtungen werden die beiden Substanzen durch Natrium und Amylalkohol leicht verändert und in Produkte übergeführt, die gegen Brom indifferent sind.

Die nächstliegende Annahme über den Verlauf dieses Reduktionsprozesses ist die, daß das Cholesterin zwei, das Cholestenon vier Atome Wasserstoff aufnimmt:



wobei ein und dieselbe Verbindung entstehen sollte. In Wirklichkeit indessen sind die Reduktionsprodukte aus Cholesterin und Cholestenon nicht identisch, und man ist genötigt, für die Verschiedenheit der beiden Cholestanole nach besonderen Ursachen zu suchen.

Da auch bei anderen Reaktionen Cholesterin und Cholestenon eine auffällige Verschiedenheit zeigen, so erschien es zunächst nicht ausgeschlossen, daß sich diese beiden Verbindungen von verschiedenen Grundtypen ableiten. Nachdem wir indessen kürzlich gezeigt haben, daß dies nicht der Fall ist, daß vielmehr Cholestenon als normales Keton des Cholesterins zu betrachten ist, fällt diese Ursache der Verschiedenheit der beiden Cholestanole fort.

Man konnte ferner daran denken, daß  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholestanol stereoisomer mit einander sind. Diese Anschauung gewann sogar an Wahrscheinlichkeit durch die Auffindung des  $\beta$ -Cholesterins, das, wie wir vor kurzem berichtet haben, wahrscheinlich mit Cholesterin raumisomer ist und sich in dieses umwandeln läßt. Zur experimentellen Prüfung dieser Möglichkeit haben wir folgenden Weg eingeschlagen. Wir haben  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholestanol zunächst durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid in die entsprechenden Chloride:  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholestylchlorid umgewandelt und diese durch Natrium und Amylalkohol reduziert. Hierbei entstehen zwei gesättigte Kohlenwasser-

<sup>1)</sup> Diese Berichte **39**, 884 [1906].

stoffe, die nicht identisch sind und die wir als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholestan bezeichnen. Ihre Zusammensetzung ist  $C_{27}H_{48}$  <sup>1)</sup>).

Nach diesem Resultat wird man davon absehen müssen,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholestanol als raumisomere Verbindungen aufzufassen <sup>2)</sup>).

Eine dritte Möglichkeit endlich ist bereits früher von A. Windaus <sup>3)</sup> betont worden. Es gelang ihm der Nachweis, daß sich Cholesterin nicht nur durch Behandlung mit Natrium und Amylalkohol, sondern auch durch eine amyalkoholische Lösung von Natriumamylat in  $\alpha$ -Cholestanol verwandeln läßt. Aus diesem Grunde vertritt A. Windaus die Ansicht, daß es sich bei dieser Reaktion überhaupt nicht um eine Reduktion, sondern um eine Umlagerung handelt. Das Wesen dieser Umlagerung soll darin bestehen, daß unter Aufhebung der olefinischen Doppelbindung des Cholesterins ein neuer Ring gebildet wird, wobei dann ein mit Cholesterin isomeres, gesättigtes Produkt:  $\alpha$ -Cholestanol, entsteht. Obwohl nun diese Hypothese nicht nur die Existenz der zwei Cholestanole, Cholestylchloride und Cholestane auf eine sehr einfache Weise erklären würde und sich auch mit zahlreichen anderen Beobachtungen vorzüglich in Einklang bringen ließe, so möchten wir doch, da es sich um eine für das Cholesterinproblem sehr wichtige Frage handelt, gewisse Bedenken nicht verschweigen.

Zunächst müßte es — die Richtigkeit der Windausschen Anschauung vorausgesetzt — unserer Ansicht nach gelingen, die Umwandlung von Cholesterin in  $\alpha$ -Cholestanol auch mit Natriumäthylat durchzuführen, sofern man bei der Temperatur einer siedenden Amylatlösung [etwa 140°] arbeitet. Wir haben diesen Versuch wiederholt angestellt, aber in keinem Falle die Bildung von  $\alpha$ -Cholestanol beobachten können.

Die Windaussche Hypothese würde nur dann zwingende Beweiskraft besitzen, wenn es ausgeschlossen wäre, daß eine Lösung von Natriumamylat in Amylalkohol energische Reduktionswirkungen auszuüben vermag <sup>4)</sup>. Dies ist aber keineswegs der Fall. Man beobachtet bei Reduktionen mit Natrium und Amylalkohol stets die Bildung erheblicher Quantitäten von Isovaleriansäure, und Guerbet <sup>5)</sup>,

<sup>1)</sup> Für die Richtigkeit dieser Formel in Bezug auf den Wasserstoff können wir aus den schon mehrfach erwähnten Gründen keine Garantie übernehmen.

<sup>2)</sup> Vorausgesetzt, daß bei der Einwirkung des Pentachlorids keine Umlagerung stattfindet.

<sup>3)</sup> Diese Berichte **40**, 2637 [1907].

<sup>4)</sup> Es handelt sich hierbei natürlich um Reduktionswirkungen auf ungesättigte Verbindungen. Daß Alkoholate in anderen Fällen reduzieren können, ist allgemein bekannt.

<sup>5)</sup> Compt. rend. **128**, 511, 1002 [1899].

der diese Reaktion quantitativ verfolgte, hat gezeigt, in wie hervortretendem Maße dieser Prozeß vor sich geht. Während hierbei einerseits der Amylalkohol durch eine sehr eigentümliche Reaktion zur Säure oxydiert wird, werden als Äquivalent reichliche Quantitäten von Wasserstoff disponibel, die kräftige Reduktionswirkungen ausüben können. Es will uns nicht ausgeschlossen erscheinen, daß auf dieser Reaktion des Natriumamylats die energischere Wirkung gegenüber Natrium und Äthylalkohol in erster Linie begründet ist.

Jedenfalls ist es durchaus verständlich, daß fertig gebildetes Natriumamylat in gewissen Fällen als wirksames Reduktionsmittel fungieren kann. Als Beweis hierfür können wir die von uns gemachte Beobachtung mitteilen, daß Cholestenon bei der Behandlung mit Natriumamylat in  $\alpha$ -Cholestanol übergeht. Gleichgültig ob das letztere ein Reduktions- oder Umlagerungsprodukt des Cholesterins vorstellt, in Bezug auf Cholestenon ist es zweifellos eine reduzierte Verbindung. Aber auch abgesehen von dieser Frage ist die Entstehung von  $\alpha$ -Cholestanol aus Cholestenon nicht ohne Interesse. Denn die mannigfaltigen Reduktionserscheinungen, die bis jetzt bei Cholesterinderivaten beobachtet worden sind, erfahren durch unsere Beobachtungen eine neue und unerwartete Bereicherung.

Betrachtet man die Tabelle:

	Na + Äthylalkohol	Na + Amylalkohol	Na-Amylat
Cholesterin . . .	indifferent	$\alpha$ -Cholestanol	$\alpha$ -Cholestanol
Cholestenon . . .	$\beta$ -Cholesterin	$\beta$ -Cholestanol	$\alpha$ -Cholestanol

so fällt wohl am meisten in die Augen, daß Cholesterin und Cholestenon durch Natrium und Amylalkohol in zwei verschiedene Produkte:  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholestanol, dagegen von Natriumamylat in eine Verbindung:  $\alpha$ -Cholestanol, verwandelt werden.

Obwohl eine Erklärung für dieses eigenartige Verhalten nicht ausgeschlossen ist, so sei doch zunächst darauf verzichtet; dagegen sei auf die ganz ähnlichen Erscheinungen hingewiesen, die beim Phytosterin gefunden wurden.

A. Windaus<sup>1)</sup> hat kürzlich gezeigt, daß bei Behandlung von Phytosterin mit Natrium und Amylalkohol ein Produkt entsteht, das er Dihydrophytosterin nennt, während bei der Einwirkung von Natriumamylat das Pseudophytosterin gebildet wird. Ob sich die Windaus'sche Auffassung, daß das Pseudophytosterin durch Umlagerung,

<sup>1)</sup> Diese Berichte **40**, 3684 [1907].

dagegen Dihydrophytosterin durch Reduktion entsteht, auch auf Cholestanon übertragen läßt, ist vorläufig unentschieden. Jedenfalls müßte seine Anschauung für diesen Fall dahin ergänzt werden, daß mit der Umlagerung gleichzeitig eine Reduktion verbunden ist.

Nach alledem halten wir die Frage nach der Ursache für die Verschiedenheit der beiden Cholestanole, Cholestylchloride und Cholestane noch nicht für erledigt, doch hoffen wir, sie durch weitere Experimentaluntersuchungen zu entscheiden.

#### $\alpha$ -Cholestylchlorid, $C_{27}H_{47}Cl$ .

1 g  $\alpha$ -Cholestanol wird mit 0.5 g Phosphorpentachlorid in einer Reibschale verrieben. Hierbei bildet sich unter Entwicklung von Salzsäuredämpfen eine schmierige Masse, die in ein Reagensglas gebracht und zur Vollendung der Reaktion einige Minuten gelinde erwärmt wird.

Nach dem Erkalten gibt man die 2—3-fache Menge Wasser hinzu und erwärmt auf dem siedenden Wasserbade unter häufigem Umrühren eine halbe Stunde, wobei schließlich eine halb feste, weißgraue Masse entsteht. Nach dem Erkalten äthert man aus, dampft die ätherische Lösung auf etwa ein Drittel ein und fügt dann Alkohol hinzu. Es scheiden sich weiße Krystalle ab, deren Gewicht nach dem Trocknen 0.75 g beträgt. Zur Reinigung werden sie aus viel siedendem Alkohol umkrystallisiert.

0.1130 g Sbst.: 0.3285 g  $CO_2$ , 0.1148 g  $H_2O$ . -- 0.1430 g Sbst.: 0.0485 g AgCl.

$C_{27}H_{47}Cl$ . Ber. C 79.70, H 11.58, Cl 8.72.  
Gef. » 79.29, » 11.36, » 8.38.

Die Verbindung schmilzt bei  $116^\circ$ . Sie bildet glänzende Blättchen, ist in Äther, Essigester, Benzol und Petroläther leicht, in Aceton, Alkohol und Methylalkohol nur in der Wärme und in Eisessig auch in der Wärme nur schwer löslich.

#### $\alpha$ -Cholestan, $C_{27}H_{48}$ .

In eine siedende Lösung von 3 g  $\alpha$ -Cholestylchlorid in 70 cm Amylalkohol werden ca. 5 g Natrium in kleinen Portionen innerhalb 10 Minuten eingetragen. Es tritt zunächst eine leichte Trübung ein, die später wieder verschwindet. Nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden ist die Reaktion beendet und die Flüssigkeit wieder völlig klar geworden. Die noch heiße, amyalkoholische Lösung wird mehrmals mit Wasser durchgeschüttelt, abgehoben und der Amylalkohol zum größten Teil abdestilliert. Es hinterbleibt ein von Krystallnadeln durchsetztes, hellgelb gefärbtes Öl, das nach Zugabe von Alkohol in einen Krystallbrei

übergeht. Die Krystalle werden auf Ton abgepreßt und aus viel warmem Aceton umkrystallisiert. Man erhält so lange, durchsichtige, glänzende Nadeln in einer Ausbeute von 2.5 g.

0.1036 g Sbst.: 0.3297 g CO<sub>2</sub>, 0.1104 g H<sub>2</sub>O. — 0.120 g Sbst.: 0.3838 g CO<sub>2</sub>, 0.1332 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>. Ber. C 87.10, H 12.9.  
Gef. » 87.03, 87.23, » 12.2, 12.42.

Die Substanz schmilzt bei 72°.

Sie ist leicht löslich in Äther, Benzol, Petroläther und Chloroform, schwerer in Essigester und nur in der Wärme löslich in Alkohol, Methylalkohol, Aceton und Eisessig.

Bei der Prüfung mit Brom in Chloroformlösung erweist sich der Kohlenwasserstoff als gesättigt.

#### β-Cholestylchlorid, C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>Cl.

1 g β-Cholestanol wird mit 0.6 g Phosphorpentachlorid in einer Reibschale verrieben, wobei sich unter Entwicklung von Salzsäuredämpfen ein Öl bildet, das beim weiteren Reiben wieder in einen halbfesten Zustand übergeht. Die Masse wird mit der 3—4-fachen Menge Wasser auf dem Wasserbade etwa eine halbe Stunde erwärmt, bis sie eine krümlige Beschaffenheit annimmt. Dann wird sie mit Äther aufgenommen, dieser abgehoben, fast ganz abgedampft und der Rückstand mit Alkohol verrieben. Hierbei fallen derbe, weiße Nadelbüschel in Rosettenform aus. Die Ausbeute beträgt ca. 0.7 g.

0.101 g Sbst.: 0.2967 g CO<sub>2</sub>, 0.1003 g H<sub>2</sub>O. — 0.1242 g Sbst.: 0.0415 g AgCl.

C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>Cl. Ber. C 79.70, H 11.58, Cl 8.72.  
Gef. » 80.12, » 11.11, » 8.26.

Die reine Verbindung zeigt beim Schmelzen folgende Erscheinungen: Bei 89° fällt sie zusammen und schmilzt bei 92° zu einer trüben Flüssigkeit, die bei etwa 100° klar wird. Die Löslichkeitsverhältnisse sind sehr ähnlich denen der α-Verbindung, doch ist die Löslichkeit im allgemeinen eine etwas größere.

#### β-Cholestan, C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>.

In eine siedende Lösung von 1.5 g β-Cholestylchlorid in 40 ccm Amylalkohol werden ca. 3 g Natrium in ganz kleinen Stücken eingetragen. Die Reaktion nimmt denselben Verlauf wie bei der Reduktion der α-Verbindung und ist nach etwa 1¼ Stunden beendet. Die amylnalkoholische Lösung wird zunächst durch gründliches Schütteln mit Wasser von Alkali befreit und dann vorsichtig mit der etwa 3—4-fachen Menge Methylalkohol versetzt. Man beobachtet zunächst eine Trübung, die sich alsbald in weiße Krystallnadeln verwandelt.

Die Ausbeute beträgt etwa 1 g. Zur völligen Reinigung wurde die Substanz mehrmals aus heißem Essigester umkrystallisiert.

0.1228 g Sbst.: 0.3873 g CO<sub>2</sub>, 0.1336 g H<sub>2</sub>O. — 0.1012 g Sbst.: 0.3216 g CO<sub>2</sub>, 0.1177 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>.. Ber. C 87.10, H 12.90.  
Gef. » 85.99, 86.67, » 12.16, 13.01.

Der Schmelzpunkt des  $\beta$ -Cholestans liegt bei 80°. Beim Schmelzen einer Mischung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholestan beobachtet man eine Depression des Schmelzpunktes um etwa 20°.

Die Verbindung löst sich in der Kälte leicht in Äther, Chloroform, Petroläther, Chloroform und Benzol, in der Wärme in Aceton, Alkohol, Methylalkohol und Essigester, nur sehr schwer in Eisessig. Im allgemeinen ist die Löslichkeit eine beträchtlich geringere, als beim  $\alpha$ -Cholestan. Bei der Behandlung mit den bekannten Cholesterinreagentien (Chloroform, Schwefelsäure, sowie Essigsäureanhydrid, Schwefelsäure) gibt weder  $\alpha$ - noch  $\beta$ -Cholestan eine Färbung.

#### Einwirkung von Natriumäthylat auf Cholesterin.

2 g Cholesterin werden mit einer Lösung von 2 g Natrium in 40 ccm absolutem Äthylalkohol im Einschlußrohr 6—7 Stunden auf ca. 150° erhitzt. Wird der Rohrinhalt nach dem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, so erhält man einen Körper, der nach wiederholtem Umkrystallisieren bei 146° schmilzt und sich dadurch, sowie seine sonstigen Eigenschaften als unverändertes Cholesterin zu erkennen gibt. Die Ausbeute an Rohprodukt entspricht nahezu der Menge des angewandten Cholesterins.  $\alpha$ -Cholestanol wurde bei dieser Reaktion nie beobachtet.

#### Überführung von Cholestenon in $\alpha$ -Cholestanol durch Natriumamylat.

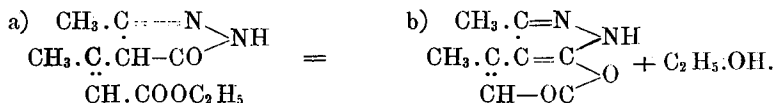
Zu einer siedenden, frisch dargestellten Lösung von 20 g Natrium in 200 ccm Amylalkohol fügt man 5 g reines Cholestenon, gelöst in 50 ccm heißem Amylalkohol hinzu. Man beobachtet zunächst eine tiefrote Färbung, die sich indessen alsbald wieder aufhellt und in gelb umschlägt. Nach 7-stündigem Kochen wird der Versuch unterbrochen. Man zersetzt das Amylat durch vorsichtigen Zusatz von Wasser, schüttelt die amyalkoholische Schicht mehrmals mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum bei etwa 60° stark ein. Der zurückbleibende Sirup wird nach dem Erkalten vorsichtig mit Methylalkohol bis zur beginnenden Trübung versetzt und dann einige Tage sich selbst überlassen. Die alsdann abgeschiedenen Krystalle werden abgesaugt, mit Äthylalkohol gewaschen

und auf Ton abgepreßt. Ausbeute 0.6 g. Das so erhaltene Produkt wird aus siedendem Aceton umkrystallisiert, woraus es in schönen, zu Rosetten angeordneten Krystalldrusen erscheint. Der Schmelzpunkt liegt bei 119—126° (entsprechend dem des  $\alpha$ -Cholestanols). Beim Zusammenmischen mit  $\alpha$ -Cholestanol findet keine Schmelzpunktsdepression statt. Da auch der Schmelzpunkt der Benzoylverbindung (130—131°) identisch ist mit dem des  $\alpha$ -Cholestanolbenzoats, so ist an der Identität der beiden Produkte nicht zu zweifeln.

### 98. Ludwig Wolff und Wilh. Schreiner: Lactone der Pyrazolreihe.

(Eingeg. am 5. Februar 1908; mitget. in der Sitzung von Hrn. J. Houben.)

Das Azin des Acetessigesters geht beim Erhitzen unter Abspaltung von Alkohol in eine bei 246° schmelzende Verbindung über, die auch beim Schmelzen des Kondensationsproduktes von 3-Methylpyrazolon und Acetessigester (Ester, Schmp. 186°) entsteht:



Letztere Bildungsweise und die Überführbarkeit der Verbindung mittels Natronlauge in eine, um 1 Mol. Wasser reichere Säure (Schmp. 145°) sind die Anhaltspunkte gewesen, welche die Lactonformel als wahrscheinlich erscheinen ließen<sup>1)</sup>. Es war wünschenswert, diese Annahme noch weiter zu stützen und insbesondere festzustellen, ob die Säure sich wieder in das Lacton zurückverwandeln läßt. Die diesbezüglichen, im folgenden beschriebenen Versuche enthalten den Beweis, daß die Verbindung ein Lacton im Sinne der gegebenen Formulierung ist.

Das Lacton (I) gibt ein Acetylderivat und verbindet sich als ungesättigter Körper leicht mit 2 Atomen Brom zu einem gelben Produkt, das sehr leicht unter Abspaltung von Bromwasserstoff in das gebromte Lacton (II) übergeht. Wir haben ferner das methylierte Lacton (III)

<sup>1)</sup> Diese Berichte 38, 3036 [1905]; vergl. Stollé, diese Berichte 38, 3023 [1905].